UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE PHARMACIE

Année 1941-1942 N° 301

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION SOUFRÉE APRÈS ABSORPTION DE THIOSULFATE, THIOCOL, THIAZOMIDE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Juin 1942

à la FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

PAR

WILSON WISSA TAWADROS

Pharmacien

EXAMINATEURS : MM. CH. LAPP, Professeur, *Président.*

R. SARTORY, Professeur, *Juge.*

P. CORDIER, Professeur, *Juge.*

CLERMONT-FERRAND-PARIS

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

—

1942

UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE PHARMACIE

Année 1941-1942 N° 301

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION SOUFRÉE APRÈS ABSORPTION DE THIOSULFATE, THIOCOL, THIAZOMIDE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Juin 1942

à la FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

PAR

WILSON WISSA TAWADROS

Pharmacien

EXAMINATEURS : MM. CH. LAPP, Professeur, *Président.*
R. SARTORY, Professeur, *Juge.*
P. CORDIER, Professeur, *Juge.*

CLERMONT-FERRAND-PARIS
IMPRIMERIES PAUL VALLIER

1942

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ✿
VOLMAR, *Assesseur*, I. ✿ ✻
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ⚘, ⚳, ✿

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ✿

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ✿	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ✿, ✿	Botanique.
	VOLMAR, I. ✿ ✻	Chimie organique.
	GUILLAUME, ✻, ⚳, I. ✿, O. ✿	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ✿	Chimie analytique.
	CORDIER, ✿	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ✿, O. ✿	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ✿

COURS COMPLÉMENTAIRE

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie.
	LAPP	Physique.
	PRÉLOT	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✻, ⚳, I. ✿	Chimie pharmaceutique.
Mme	LALLEMAND, ✿	Chimie et Physique.
	JÆGER	Histoire Naturelle.
	LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie.

A MON PÈRE

Reconnaissance et affection filiale qui dépasse toutes mes paroles.

Je lui dédie ce travail.

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma profonde gratitude et de ma grande affection.

A MES SŒURS ET MES FRÈRES

Témoignage de mon affection.

A TOUS MES AMIS

En gage de ma reconnaissance d'une amitié profonde et durable.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Charles LAPP

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de vive admiration et de respectueuse gratitude.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARTORY

PROFESSEUR DE MATIÈRE MÉDICALE
CHARGÉ DE COURS DE CRYPTOGAMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER

PROFESSEUR DE PHARMACIE CHIMIQUE

J'exprime mes plus vifs remerciements pour le grand honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membre de mon jury de soutenance de thèse.

Avant-Propos

C'est autant pour perpétuer une vieille tradition que pour nous acquitter d'une véritable dette de reconnaissance que nous venons ici, avant d'exposer les résultats de notre travail, apporter le témoignage de notre gratitude à tous nos Maîtres soit pour l'enseignement fécond qu'ils nous ont légué, soit pour la compréhension bienveillante que nous avons toujours trouvée auprès d'eux.

Nous voulons tout d'abord adresser à notre cher Maître et Président de Thèse, M. le Professeur Ch. Lapp, l'expression de notre très vive et très respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu nous accueillir dans son laboratoire. Nous ne cesserons de conserver avec gratitude le souvenir de la haute autorité de son enseignement et des directives, qu'il nous a données, de la rare compétence avec laquelle il a orienté et facilité nos recherches, autant que des marques de confiance, d'estime et d'amitié qu'il nous a témoignées. Nous n'oublierons jamais ce que nous lui devons et nous tenons à l'assurer de notre entier dévouement et notre vive admiration.

Nous sommes heureux de remercier M. le Professeur R. Sartory et M. le Professeur P. Cordier d'avoir bien voulu s'intéresser à notre modeste étude et de l'honneur qu'ils nous ont fait en consentant de faire partie du jury de cette thèse.

Nous désirons exprimer ici nos sentiments reconnaissants et notre attachement respectueux à notre cher Doyen, M. le Professeur A. Sartory et à tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg auxquels nous associons également nos Maîtres de l'Université de Clermont-Ferrand.

Disons enfin combien nous sommes attachés à la France dont la cordiale hospitalité nous a été sensible. Nous avons pleinement confiance en son relèvement prochain et l'espoir de la voir reprendre son rang précédent de grande nation liée au rayonnement intellectuel et scientifique.

INTRODUCTION

Les techniques de dosage de l'acide sulfurique par la méthode néphélémétrique sont des méthodes de choix pour doser l'acide sulfurique ionisé ou l'acide sulfurique minéralisé par une opération préliminaire, lorsqu'il se présente dans des solutions biologiques en très faible quantité.

Nous avons mis sur pied une technique déjà utilisée par nos compatriotes *Saïf* et *Fakhry* (1 et 2).

Nous avons appliqué cette technique assez rapide à l'étude de l'élimination du soufre dans les urines sous les trois formes du sulfate ionisé, des sulfates sulfo-conjugués et du soufre neutre. Comme point de départ, nous avons envisagé — comme le fit avant nous *Fakhry* — l'élimination normale dans l'alimentation normale, puis nous avons étudié l'élimination de médicaments absorbés par un individu sain ; nous écartons par conséquent la considération du soufre pathologique. Le problème envisagé sous cet aspect reste donc entier. Nous nous sommes préoccupés simplement de rechercher les modes d'élimination du soufre, soit qu'il ait été absorbé dans l'organisme sous une forme presque entièrement minéralisée comme l'hyposulfite, soit sous la forme plus complexe relativement labile comme le sulfo-gaïacolate de potasse, soit enfin sous la forme d'un complexe où le soufre est nettement dissimulé, c'est-à-dire dans les sulfamides.

BUT DU TRAVAIL

La méthode que nous allons mettre en jeu doit donc se prêter à des mesures systématiques, car nous proposons de suivre *heure par heure* l'élimination soufrée ou les produits de dégradation de ces médicaments.

La méthode que nous employons présente la grande qualité d'être directe et d'être rapide. Une fois le louche de sulfate de baryum obtenu, point n'est besoin de le recueillir et de le doser pondéralement ou par une seconde mesure volumétrique : il nous suffira d'apprécier l'absorption produite par le louche sur un faisceau lumineux dans un photocolorimètre.

Nos devanciers, *Saïf* et *Fakhry*, ont précisé les conditions dans lesquelles il fallait se placer pour que les mesures soient assez sûres, même avec des *quantités de soufre de l'ordre de quelques microgrammes.*

Dans la technique que nous mettons en jeu, il s'agit de trouver un juste milieu entre la rapidité de la mesure et la sûreté de la méthode. Nous ne désirons pas obtenir une précision extraordinairement grande pour cette raison que l'élimination soufrée est soumise, du fait de l'alimentation et de l'absorption journalière de quantités variables de soufre, à des fluctuations assez grandes. Ce qui nous intéresse est, par conséquent, la recherche de variations relatives afin de nous rendre compte des modes d'élimination de ces substances.

Nous ferons porter tout d'abord les mesures sur une période préliminaire qui peut être, selon les circonstances, d'une journée ou de quelques heures, ceci dans le but de constater sur l'homme sain que les variations de l'élimination soufrée sont conformes à la règle générale. Nous avons pour cela quelques références tirées de la littérature, mais nous avons surtout les recherches préliminaires de *Fakhry* exécutées l'année dernière en notre laboratoire et par la même technique. Puis, un individu sain absorbe une quantité appréciable du médicament — et cela dans les limites normales du traitement thérapeutique — et nous proposons alors de suivre l'élimination de ce médicament et de la comparer à l'élimination normale des sulfates.

Le problème que nous avons envisagé ici se présente donc comme la recherche de l'élimination soufrée par l'homme sain.

Il est certain que nos résultats pourront être fortement modifiés dans les cas pathologiques ; nous n'avons absolument pas envisagé ce cas et nous pensons qu'une étude ultérieure portant sur l'élimination soufrée, importante comme on le sait par ailleurs, dans l'ictère, la pneumonie et la cystinurie, pourrait présenter d'intéressantes modifications sous l'influence du médicament soufré et, en particulier, des sulfamides.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

METHODE NEPHELEMETRIQUE

Le dosage pondéral de l'ion SO^4 exige sa précipitation en sulfate de baryum dans des conditions telles que le précipité soit dense, exempt d'eau mère, exempt d'ion absorbé. Son état physique ou chimique est des plus importants : toute précipitation sous la forme de particules très fines ou colloïdales excluant la possibilité de la filtration et du lavage doit être soigneusement évitée.

Pour obtenir le précipité micro-cristallin nécessaire à une bonne opération de dosage, il faut précipiter à chaud et en solution diluée. Dans la méthode néphélémétrique au contraire, il est tout à fait nécessaire de précipiter le sulfate de baryum sous la forme d'un précipité aussi fin, aussi colloïdal et aussi stable que possible.

Les conditions de la précipitation seront donc opposées aux précédentes, c'est-à-dire précipitation à froid et en solution concentrée. Malheureusement, dans les liquides biologiques dont nous avons à nous occuper, en particulier dans l'élimination urinaire, la proportion de sulfate est trop faible pour qu'on puisse parler de solution concentrée ; d'autre part, la technique que nous employons exclut absolument toute opération préliminaire de concentration.

Nos prédécesseurs qui se sont préoccupés de ce problème sont assez nombreux : citons seulement *Obermer* et *Milton* [3] qui ont utilisé le photomètre de *Vernes* en stabilisant le précipité colloïdal de sulfate de baryum par un colloïde protecteur.

La technique d'*Obermer* et *Milton*, qui était très soigneusement étudiée, est longue et délicate. En outre, nous ne disposons pas de photomètre de *Vernes*. Nos mesures portent sur une technique mise sur pied par *Saïf* au moyen du photocolorimètre de *Helige*. Dans cet appareil, le flux lumineux d'une lampe ordinaire alimen-

tée par le courant du secteur, traverse un écran de verre dépoli, des fenêtres également en verre dépoli, puis traverse une cuve à faces parallèles d'un centimètre d'épaisseur destinée à recevoir la solution ; puis le faisceau qui a subi une absorption tombe sur une cellule photo-électrique au sélénium. La tension donnée par la cellule sert à alimenter un millivoltmètre qui donne en unités arbitraires une grandeur à peu près porportionnelle à l'éclairement qu'elle reçoit. D'après l'intensité Io *avant* absorption et d'après l'intensité I *après* absorption, on peut se proposer de déterminer la concentration d'après la loi de *Beer-Lambert*.

Notre prédécesseur, M. *Saïf*, a constaté que l'application pure et simple de cette loi était fort difficile et valable seulement dans des conditions de concentration qui n'étaient pas générales.

A l'image d'*Obermer* et *Milton* [3], M. *Saïf* a employé un colloïde protecteur, la gélatine. Malheureusement, elle modifie beaucoup les conditions de la précipitation. Il s'est préoccupé alors de rechercher une technique plus générale et dans laquelle, par une modification de la loi de *Berr-Lambert*, il était possible d'effectuer un dosage précis sans avoir à considérer de calculs compliqués par les logarithmes.

CHAPITRE II

RESUME DES TRAVAUX ANTERIEURS

ANALYSE DES TAVAUX DE SAIF. — L'élimination soufrée normale se présente comme il suit, pour des valeurs moyennes bien entendu :

— Soufre minéral : 1,8 gr. par litre ;
— Soufre minéral + sulfo-conjugué : 3 gr. par litre ;
— Soufre minéral + sulfo-conjugué + complexe : 3,6 grammes par litre.

Une solution d'acide sulfurique centi-normale contient par litre environ 0,5 grammes d'acide sulfurique. Cette solution centi-normale se trouve être, par conséquent, d'une concentration comparable aux concentrations sulfuriques que nous rencontrons dans l'élimination urinaire habituelle.

En précipitant des quantités variables et croissantes d'acide sulfurique par le chlorure de baryum à froid, toujours dans les mêmes conditions, *Saït* a constaté que le précipité obtenu avec une solution 1,25 centi-normale donne une solution logarithmique conforme à la loi de *Beer-Lambert*. Une solution 2,5 centi-normale obéit encore à la loi, mais une solution 5 fois centi-normale n'obéit plus de la loi de *Beer-Lambert*.

On voit donc que l'application directe de cette loi se prête très mal à des dosages, car la concentration urinaire en soufre peut atteindre et même largement dépasser la concentration 5 fois centi-normale. L'emploi de la gélatine comme colloïde protecteur a permis de reporter jusqu'à la concentration sus-indiquée l'application de la loi de *Beer-Lambert*.

Mais le temps intervient. Une mesure faite immédiatement, comparée à la mesure après un certain délai de l'ordre de 10, 40 et 60 minutes donne des résultats nettement différents. Il s'ensuit donc que le précipité ne reste pas semblable à lui-même. Une maturation du précipité modifie la dimension des micelles colloïdales, ce qui se traduit par une importante variation de la densité optique.

Ainsi encore les causes d'erreur introduites par des colloïdes protecteurs peuvent rendre tout à fait inextricables les lectures par les densités optiques. Ce fait n'est pas pour nous surprendre.

De nombreux auteurs, en particulier *Boutaric* [4], *Cheneveau* et *Audubert* [5], ont montré que très fréquemment il faut faire entrer en ligne de compte — dans l'expression de l'absorption — non seulement le nombre des particules, mais encore leur diamètre, la longueur d'onde de la lumière que l'on emploie et surtout des coefficients variables selon les conditions expérimentales. Ceci n'est encore valable que si le diamètre des particules est compris entre 1 et 12 microns, c'est-à-dire s'il est de 2 à 30 fois plus grand que les longueurs d'onde de la lumière employée.

Dans ces conditions, la loi de l'absorption mise en évidence par ces auteurs n'est plus simple et le simple calcul logarithmique ne peut suffire à nous donner la concentration.

Le problème posé est donc d'un abord fort difficile, d'autant plus que les substances présentes dans l'urine en quantités beaucoup plus importantes que les sulfates comme l'urée, l'acide urique, l'acide oxalique, les pigments colorés, interviennent grandement pendant la précipitation et contribuent à augmenter, non seulement les écarts par rapport à la loi sus-indiquée, mais surtout à rendre les mesures très difficiles et à augmenter, par conséquent, les causes d'erreur.

ANALYSE DES TRAVAUX DE M. FAKHRY. — La technique directe s'étant montrée inapplicable, on a cherché à établir une technique dans laquelle la cellule photo-électrique elle-même, ou l'appareillage électrique qu'elle comporte et tout l'appareillage optique, *serviront uniquement d'appareil de zéro*. On évite ainsi toutes les complications qui peuvent provenir de la non-proportionnalité entre le faisceau incident et la réponse électrique de la cellule. Mais pour arriver à ce résultat, il aurait fallu travailler avec la même opacité de la solution, ce qu'on ne peut réaliser que par la méthode de dilution.

Pour mettre en jeu une telle technique, le problème revient à rendre les rayons lumineux à la sortie de la cuve réduits exactement dans les mêmes proportions, quelle que soit la composition de la solution.

Supposons qu'une solution diluée d'acide sulfurique, précipitée au sein de la liqueur même par le chlorure de baryum, produise une absorption déterminée. Il est possible — par une opération très rapide de dilution — de ramener la densité optique à une valeur prise préalablement d'une manière tout à fait arbitraire et repérable par la déviation du millivoltmètre.

Des considérations très simples, tirées de la loi de *Beer-Lambert*, ont conduit M. *Fakhry* à exprimer de la manière suivante les résultats pratiques de la dilution : quand une solution trouble

de concentration croissante, est ramenée par dilution à une opacité donnée, *la variation de volume* qu'elle subit de ce fait *est proportionnelle à l'augmentation des particules en suspension.*

Nous allons baser toutes nos mesures sur cette règle. On trouvera dans la thèse de M. *Fakhry* l'exposé complet de la technique. Rappelons que dans le faisceau lumineux, il est nécessaire d'absorber les radiations infra-rouges au moyen d'une couche d'eau. Il faut aussi prendre garde à éviter le dépôt de sulfate de baryum sur les parois de la cuve de verre. Il faut enfin obtenir un précipité très fin dans lequel les granules devront rester stables pendant un temps qui n'excède pas quelques minutes. Ces conditions sont relativement faciles à réaliser.

M. *Fakhry*, par de nombreux essais, a constaté qu'en ajoutant de l'acétone à la solution de chlorure de baryum, la précipitation du sulfate de baryum se faisait sous forme de particules colloïdales très fines, stables et restant en suspension pendant un temps relativement grand.

Un certain nombre de conditions extérieures à cette technique doivent être observées afin que les mesures restent comparables à elles-mêmes.

Par exemple, du fait de modifications dans la tension électrique du secteur, la lampe peut offrir des intensités assez variables pour devenir plus grandes que les erreurs de l'expérience. Tout changement de température dans l'appareil produit une modification de la sensibilité de la cellule. Enfin, il est prudent d'éviter des éclairements trop prolongés pour ne pas produire une erreur supplémentaire due à la fatigue de la cellule photo-électrique. Dans ces conditions, on peut — pour une solution opalescente stable — retrouver avec une bonne précision la même déviation du photocolorimètre pour des intervalles de temps qui sont de l'ordre, au plus, d'une demi-heure.

DESCRIPTION DE L'APPAREIL. — La méthode de dilution doit comporter un appareillage extérieur au photocolorimètre permettant :

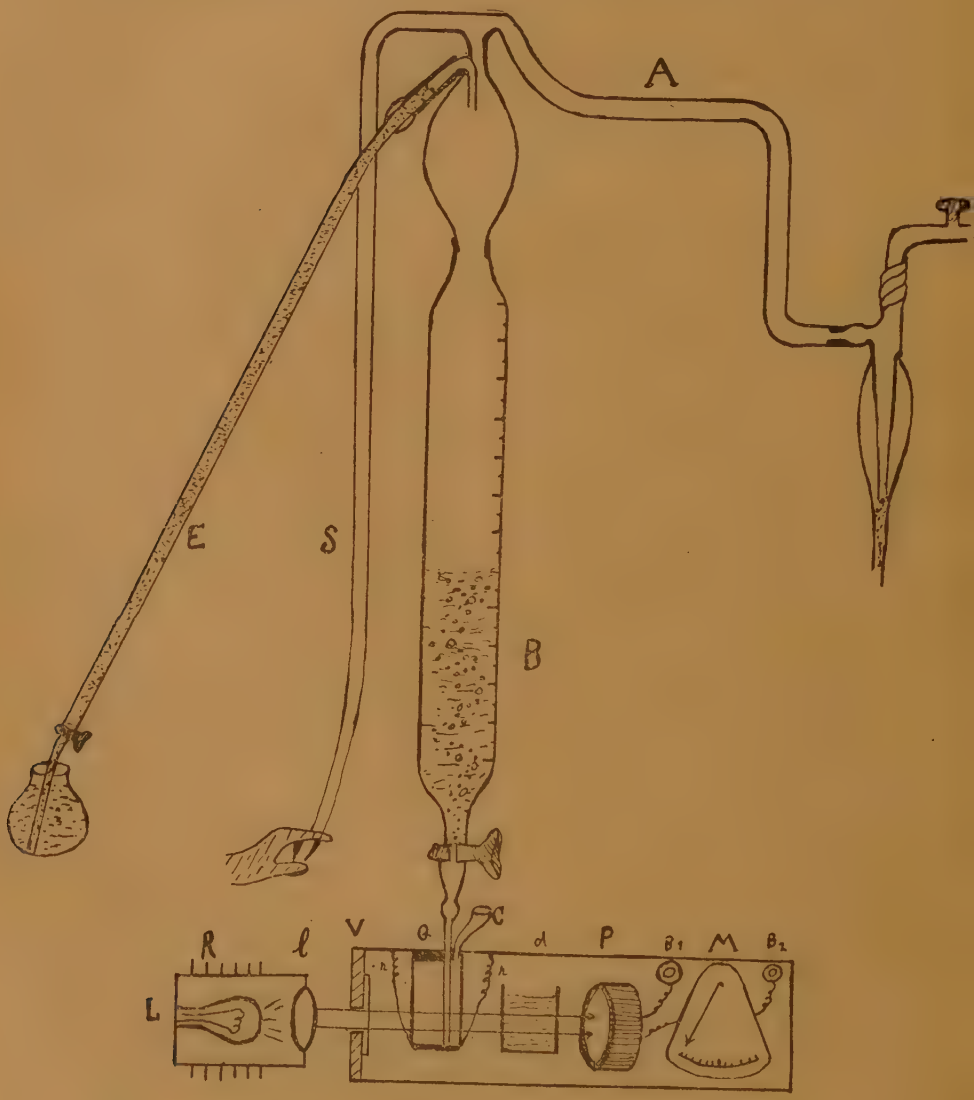
1° la vidange assez rapide et totale de la cuve ;

2° l'addition d'eau en quantité exactement mesurée ;

3° une vive agitation permettant le brassage des liquides (réactif, solution de sulfate et eau) et assurant une parfaite homogénéisation de la suspension colloïdale.

4° évaluation exacte de la quantité de liquide réintroduite dans la cuve, afin d'éviter l'inondation du photocolorimètre.

On conçoit, en effet, que les éclairements de la cellule, pour rester semblables à eux-mêmes, doivent se faire dans une absolue obscurité. Le photocolorimètre comporte donc une petite chambre absolument étanche, traversée par le faisceau lumineux. Au pla-



fond de cette petite chambre est suspendue la petite cuve à faces parallèles de un centimètre d'épaisseur au moyen d'un dispositif à ressort qui permet son enlèvement et sa remise en place facile

pour des nettoyages qui doivent être assez fréquents. La cuve *K*, placée sur le trajet du faisceau lumineux, vient s'emboîter exactement dans le couvercle de l'appareil, de façon à reprendre toujours rigoureusement la même place. Les solutions sont introduites dans la cuve par un petit tube à entonnoir *C*. Un tube de verre de petit calibre plonge jusqu'au fond de la cuve en dehors du trajet du faisceau lumineux et est relié par un caoutchouc à une longue burette de *Mohr*, graduée en dixièmes de cm^3 jusqu'à 100 cm^3. A la partie supérieure de cette burette, une ampoule rassemble trois canalisations : *E* qui sert à introduire l'eau distillée à la diluer, *S* qui est une canalisation de circulation d'air reliée à la trompe.

L'opérateur tient à la main l'extrémité de *S* et peut, par une pression partielle, régler aisément le vide produit par la trompe. Il lui est donc possible, soit d'aspirer le liquide contenu dans la cuve, soit de faire monter de l'eau de dilution qui, rapidement, ou goutte à goutte, pourra être introduite dans la burette. Les opérations techniques sont les suivantes :

1° Vidange de la cuve. Le robinet *E* est fermé. On ouvre le robinet *B*. Le liquide contenu dans la cuve monte dans la burette avec une assez grande vitesse, puis l'air aspiré par la trompe barbote violemment à travers la solution. On ferme le robinet *B*, le barbotage cesse ;

2° Pour ajouter de l'eau, on ouvre le robinet *E*. L'eau d'un réservoir tombe alors dans la burette. On règle l'affusion par tâtonnements comme nous allons maintenant le dire ;

3° Agitation et homogénéisation. Avant de laisser entrer la liqueur laiteuse dans la cuve, on laisse entrer l'air atmosphérique en ouvrant le robinet *B*. On obtient alors un brassage énergique des liquides ;

4° Mesure de la densité optique. Un repère délimitant un volume de 5 cm^3 peut coulisser tout le long de la burette. Sans précaution, on ouvre le robinet *B* et on laisse descendre le niveau du liquide depuis le repère supérieur jusqu'au repère inférieur. On ferme le robinet *B*. On sait alors que la petite cuve à faces parallèles est entièrement pleine de liquide opalescent. On évite ainsi tout risque d'inondation.

5° La cellule photo-électrique est excitée par l'éclairage de la lampe ; l'aiguille du millivoltmètre tourne. Si on obtient la même division, c'est que la dilution est suffisante. Sinon, on augmente la dilution jusqu'à ce que l'on ait obtenu ce résultat ;

6° On fait entrer par aspiration tout le liquide de la cuve dans la burette. On attend quelques instants pour que le liquide soit tranquille. On lit finalement le nouveau volume.

NOTATION DES RESULTATS. — Pour la clarté et pour la commodité ultérieures des calculs, nous avons toujours utilisé le modus opérandi suivant :

On introduit dans l'entonnoir C deux gouttes d'une solution vingtinormale d'acide sulfurique, puis 5 cm^3 du réactif employé par *Saïf* et *Fakhry* — chlorure de baryum à 12/1000 dans un mélange d'eau et d'acétone à parties égales. On agite, on lit les déviations du millivoltmètre, par exemple division 90. Cette division doit nous servir de repère pendant toute la durée des mesures.

Le liquide contenu dans la cuve est aspiré dans la burette. Nous lisons le niveau du liquide, par exemple division 48,2. Dans la deuxième colonne d'un tableau, nous écrirons donc le *volume brut.*

Ayant ainsi obtenu l'opalescence initiale, nous procédons à l'étalonnage de l'appareil au moyen de 2 cm^3 d'une solution d'acide sulfurique 1/200 normale. L'opacité de la solution augmente ; en ajoutant de l'eau, elle rétrograde après agitation : la déviation du millivoltmètre diminue. On aspire alors le liquide opalescent dans la burette et on fait tomber de l'eau en répétant plusieurs fois les essais jusqu'à ce que l'aiguille du millivoltmètre revienne à la division 90.

Nous lisons alors, après avoir réintégré tout le liquide à l'intérieur de la burette, le niveau à 39,6. Nous inscrivons ce chiffre dans la colonne des volumes bruts en face de la quantité d'acide sulfurique ajoutée : 2 cc.N./200.

On répète ensuite la même expérience avec 2 cm^3 de la solution inconnue. On ramène par dilution l'aiguille du millivoltmètre à la division 90. On lit finalement le nouveau volume brut, soit 34,2 cm^3.

On peut faire, dans les mêmes conditions, autant de mesures successives que peut le permettre le volume total de la burette. Dans la majorité des cas, nous avons mesuré, sous le même étalonnage, 3 solutions de concentration différente. Enfin, pour nous assurer que la condition de précipitation n'avait pas changé pendant toutes ces opérations successives, nous avons encore une fois introduit 2 cm^3 d'acide sulfurique N./200.

Une troisième colonne du tableau nous permet d'écrire la différence entre le volume brut initial et les volumes successifs. La règle de dilution que nous avons indiquée précédemment nous dit que les chiffres lus dans cette dernière colonne : Δv, portés en ordonnées, donnent une droite avec les quantités d'acide sulfurique introduites portées en abscisses. On obtient les gra-

phiques de la figure 2. La droite de référence sur laquelle s'appuient toutes les mesures passe par l'origine des axes. Elle s'appuie sous le premier point donné par les 2 cm³ de solution N./200.

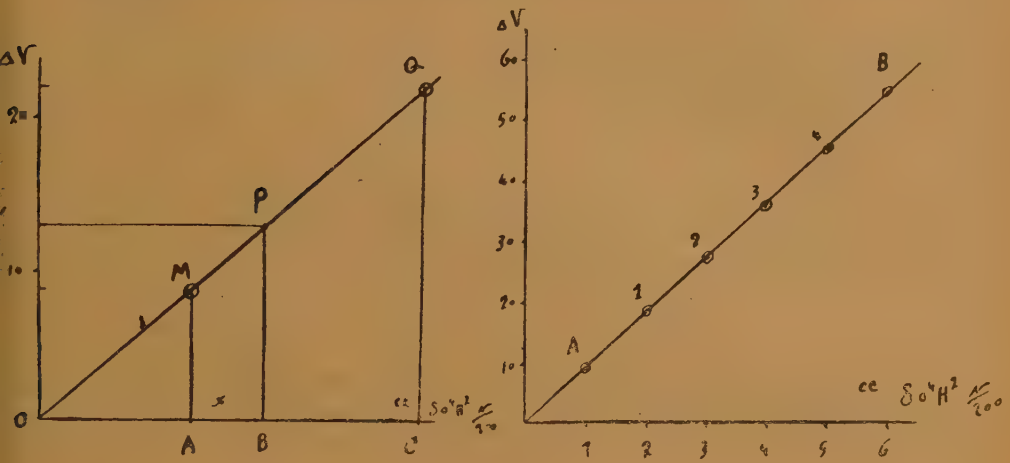


FIG. 2

On pourrait répéter cette expérience pour être plus sûr du tracé de la droite, mais en général quand on travaille toujours dans les mêmes conditions, les différences de volume initial changent très peu. On peut pratiquement travailler presque toujours avec la même droite. Le dernier point *B* sert également de contrôle. On peut donc dire qu'en fait, au point de vue expérimental, la droite de référence s'appuie sur 3 points. Le dosage de l'acide sulfurique revient donc à faire, à partir de cette droite, un report de coordonnées en se servant des variations de volume observées ; on arrive très aisément à lire sur l'axe des abscisses les quantités cherchées.

Le tableau n° 1, tiré de nos expériences, nous permet de suivre dans le détail cette opération que l'on arrive à conduire très correctement par un peu d'exercice.

Nous avons tenu à conserver la méthode graphique car elle est d'une application directe et elle permet de reconnaître des écarts qui pourraient se produire accidentellement et même de les corriger. Il est possible, dans certaines circonstances, par une opération un peu maladroite, qu'on ajoute une quantité d'eau un peu trop grande. L'aiguille du millivoltmètre passe alors à une division plus grande que 90 ; 92 par exemple. La mesure n'est cependant pas perdue si l'on prend la précaution d'étalonner l'appareillage en exprimant quelle est la variation d'une division

du millivolmètre produite par l'addition d'un volume supplémentaire excessif de 1 ou 2 cm^3 d'eau. D'ailleurs, la technique est tellement rapide que, pour éviter des erreurs, il est aussi commode de recommencer la mesure.

Il est recommandable pour les débutants de faire un grand nombre d'expériences successives en utilisant toujours des solutions d'acide sulfurique titrées. Une expérience bien conduite doit donner des points qui se placent rigoureusement sur la même droite passant par l'origine.

DOSAGE DU SOUFRE MINERAL DANS UNE URINE. — Pour le dosage néphélémétrique des sulfates ionisables, l'urine a toujours été diluée au 1/6e. Le tableau donne pour l'exemple quelques chiffres afin de faire comprendre la suite des opérations.

TABLEAU 1

SO^4H^2	Do	v. Brut	ΔV
2 gouttes N/20	80	96	0
1 cc N/200	—	87	9
1 cc N/200	—	78	18
1 cc N/200	—	68,8	27,2
1 cc N/200	—	59,5	36,5
1 cc N/200	—	50,5	45,5
1 cc N/200	—	41	55

CHAPITRE III

CONDITIONS ACTUELLES. — PRECISION DES MESURES

Nous décrirons à chaque partie et en détail les modes d'administration des médicaments. De façon à avoir un point de comparaison pendant une demi-journée et pendant la nuit qui précèdent l'absorption du médicament, nous avons suivi l'élimination du soufre minéral sous ses trois formes. La technique se fait comme nous l'avons exposé par un prélèvement toutes les heures dans un tube à essai bouché et numéroté.

Les dosages se font de la manière suivante : le soufre minéral est dosé en prélevant 5 cc. d'urine prélevés dans le tube correspondant que l'on introduit dans une fiole conique de 100 cc. auxquels on ajoute 25 cc. d'eau exactement mesurés. La dilution est donc 6 fois le volume primitif. Le dosage du soufre conjugué se fait de même sur 5 cc. que l'on hydrolyse par une ébullition de 5 minutes avec 5 gouttes d'acide chlorydrique. On introduit le résidu du liquide dans un ballon jaugé et on complète à 25 cc. On a donc la même dilution de 6 fois comme auparavant. Enfin, le soufre neutre est traité encore par un échantillon de 5 cc. suivant toute une série d'opérations que nous exposerons dans la seconde partie. Finalement, après destruction de la matière organique, nous étendons le liquide à 30 cc.

Le micro-dosage se fait dans le photocolorimètre et nous rappelons la suite des opérations suivantes car elle est très importante et il est nécessaire qu'on suive exactement la technique que nous avons mise au point par toute une série d'essais pour obtenir la précision que nous allons indiquer maintenant.

Dans la petite cuve à faces parallèles du photocolorimètre, nous introduisons 5 cc. de la solution aqueuse et cétonique de chlorure de baryum, 2 gouttes de solution vingtinormale d'acide sulfurique et nous réglons la déviation du photocolorimètre à la division prise arbitrairement égale à 80 par exemple.

Ayant ainsi préparé l'appareil, nous allons l'étalonner en introduisant 1 cc. d'acide sulfurique N./200. Nous mesurons la variation de volume initial, puis nous ajoutons 1 cc. de la même solution, ce qui nous donne un troisième point sur la droite puisque

l'origine appartient à la droite d'étalonnage. Nous ajoutons alors 1 cc. d'un échantillon analysé et nous lisons la variation de volume correspondante. Nous répétons l'opération avec 3 échantillons différents et enfin nous terminons par une opération de contrôle qui consiste à ajouter encore une fois 1 cc. de solution N./200 d'acide sulfurique. Il va de soi que la variation de volume qui correspond à ce dernier échantillon doit être la même à peu de chose près de celle que nous avons observée au début de l'étalonnage.

Nous arrivons à un coefficient ce qui nous permet par un calcul de déterminer en microgrammes la quantité d'acide sulfurique contenue dans chaque échantillon. Par exemple, nous avons avons lu pour les étalonnages, successivement, 9 ; 9 ; 9,5 cc., ce qui nous donne comme coefficient de multiplication moyen 9,2. Comme 1 cc. de solution N./200 d'acide sulfurique contient 245 γ d'acide sulfurique, la quantité d'acide sulfurique contenue dans l'urine à analyser est donnée par $\frac{245 \times 6^{\circ} \times \Delta V.}{9,2}$ Le coefficient de multiplication de ΔV est donc 160 γ.

PRECISION DES MESURES. — Toute la précision des mesures est commandée par la sensibilité du millivoltmètre appartenant au photocolorimètre. La division est très bien faite, on lit la plaque de l'échelle au moyen d'un miroir à un dixième de division près. Une variation de volume égale à 3cc. corespond à une déviation sur l'échelle de une division. Un dixième de division qui représente le maximum de précision de nos mesures correspond donc à une erreur absolue de 0,3 cc. commise sur la mesure de la variation de volume ΔV. Puisque chaque dosage correspond à une différence, l'erreur totale est donc de 0,6 cc. Or, pour ΔV, nous lisons des chiffres que nous prenons au hasard dans nos tableaux. Ces chiffres se présentent comme : 29, 37, 45 cc. Adoptons la valeur moyenne de 35 cc., l'erreur relative que nous commettons est donc 0,6/35 égale 1/60 égale environ 2 p. 100. Nous pouvons exprimer les résultats généraux sur un exemple de la manière suivante : soufre total : 1,623 gr. 0/00 $\pm$ 0,03 soufre conjugué 0,577 gr. 0/00 $\pm$ 0,01 soufre neutre 0,326 gr. 0/00 $\pm$ 0,05.

L'erreur relative de 0,03 commise sur la mesure du soufre total est donc 10 fois plus petite que la mesure du soufre neutre. On voit donc que nos mesures peuvent inspirer quelque confiance même pour l'appréciation du soufre complexe dont les dosages ont été reconnus, du point de vue purement chimique, comme une des principales difficultés des dosages du soufre urinaire.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LE SOUFRE DANS L'ORGANISME ET SON ELIMINATION

De récentes découvertes qui datent d'une trentaine d'années, ont montré que le soufre joue dans l'organisme un rôle de premier plan. Comme le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote, il entre dans la composition de parties très importantes de la matière vivante. Son rôle est essentiellement d'intervenir dans les réactions d'oxydation et de réduction. Il apparaît donc comme le facteur fondamental des phénomènes de combustion qui sont caractéristiques de la vie.

Si l'oxygène de l'oxy-hémoglobine nous apparaît comme le transporteur de l'oxygène, c'est le soufre qui, par ses propriétés oxydantes et réductrices, intervient pour la fixation de cet oxygène sur certains éléments, ou pour la réduction d'autres éléments oxydés.

Il est donc très important au point de vue de la chimie biologique moderne, non seulement de connaître les combinaisons labiles du soufre dans les tissus et leur répartition, mais aussi, pour juger de la régulation de certains métabolismes, de pouvoir suivre l'élimination des éléments soufrés.

La présence du soufre dans l'organisme a été reconnu par diverses méthodes de micro-dosage : on le rencontre, en particulier, comme un des constituants essentiels des matières albuminoïdes où il entre comme complexe des acides aminés, comme dans certains polypeptides. En réalité, de ce soufre polypeptidique, nous ne connaissions que peu de chose jusqu'à la découverte de *Hopkins* qui mit en évidence un élément formé d'une molécule de cystéïne et d'une molécule d'acide gluthamique désigné sous le nom de *gluthation*. La répartition du gluthation dans l'organisme et son rôle dans les phénomènes d'oxydo-réduction ont été suivis par un nombre considérable de travaux. Il en est résulté

que le gluthation oxydé et le gluthation réduit forment le pivot de multiples réaction d'oxydo-réduction qui viennent se coupler avec l'équilibre : gluthation oxydé-gluthation réduit, lequel fonctionne, selon les circonstances, comme accepteur ou producteur d'oxygène. A côté de cet équilibre, d'autres équilibres, telle que la cystine-cystéine, se sont révélés comme jouant un rôle très important dans le métabolisme de l'oxygène.

Le soufre protéïdique constitue donc, par son oxydabilité, l'un des éléments les plus importants des phénomènes de la vie. En particulier en ce qui concerne l'oxydation des graisses des protéïnes, le gluthation, et tous les équilibres qui en dérivent, interviennent.

L'activité des transformations au sein de la matière vivante est donc en rapport avec ces équilibres.

On conçoit que toutes les fois que les équilibres basés sur le soufre sont modifiés ou détruits, les phénomènes de la vie peuvent être profondément modifiés.

Le soufre lui-même intervient largement dans l'alimentation. Il y a un bilan sulfuré-normal qui se traduit par un équilibre entre l'absorption de soufre dans les aliments et son élimination sous des formes assez diverses. Rappelons tout d'abord, puisque ce qui nous intéresse, ici, est une excrétion sulfurée, que le soufre s'élimine dans la bile sous forme de mucine biliaire et sous forme de taurine. La taurine serait le premier élément d'oxydation de la cystéine. Elle existe dans la bile sous forme de taurocolate de soude ; elle rentre dans les équilibres de la digestion, dans le cycle fermé de la bile. Une partie assez importante se trouve éliminée cependant par l'intestin sous forme de produits de dégradation. Une autre voie d'élimination du soufre est la voie urinaire.

Alors que la taurine, dérivée de la cystéine, éliminée par la bile peut être résorbée par l'intestin et utilisée de nouveau par divers processus de synthèse dans le foie, le soufre rejeté dans l'urine se trouve définitivement hors des cycles alimentaires.

Avec *Salkowsky*, il est d'usage de classer les produits soufrés urinaires en trois catégories : le soufre complètement minéralisé, existant dans les urines sous forme de dérivés de l'acide sulfurique ionisé ou ionisable et dû aux éléments soufrés totalement oxydés. Ce soufre représente par conséquent le degré d'oxydation le plus élevé.

Des produits phénolés se produisant essentiellement dans l'intestin par altération et putréfaction des albumines ou par dégradation de la thyrosine, sont éthérifiés et perdent ainsi leur

toxicité par combinaison avec l'acide sulfurique. Il se produit ainsi la deuxième catégorie de dérivés soufrés urinaires qui sont les sulfo-éther ou produits sulfo-conjugués.

Le phénol donne de l'acide phénol-sulfurique, l'indol de l'acide indoxyl-sulfurique, etc...

Une troisième forme du soufre urinaire est celle du soufre complexe. Il en existe un assez grand nombre, de formes différentes, étudiées récemment d'une manière complète par *Lépine* et *Guérin*. Ce soufre, éliminé sous forme des acides oxy-prothéïques de *Bondzyski*, ou sous forme de matières colorantes comme l'urochrome, l'urochromogène, etc..., est lié à des édifices organiques encore très compliqués dont il était difficile de le faire sortir. Pour doser ce soufre complexe, il est nécessaire de procéder à une minéralisation profonde de façon à l'oxyder au maximum et à le faire passer en totalité à l'état de sulfate ionisable.

Les produits sulfo-conjugués, au contraire, sont facilement hydrolysables simplement par l'action de l'acide sulfurique à l'ébullition.

On a noté — à côté de l'élimination soufrée normale — les variations pathologiques du soufre urinaire.

Si l'on pense que le soufre, élément constitutif des albuminoïdes au même titre que l'azote, puisse, par sa surabondance, déceler une dégradation des matières albuminoïdes, on arrive à ce résultat que le rapport du soufre à l'azote puisse être, dans certaines circonstances, une grandeur assez constante ou, au contraire, que le rapport du soufre à l'azote puisse déceler des changements du métabolisme ou l'apparition de phénomènes pathologiques dans lesquels n'interviennent pas ou interviennent à un moindre degré les substances riches en soufre.

Un troisième problème consiste à chercher le mode d'élimination du soufre médicamenteux. On sait que le soufre constitue un médicament dont les actions sont des plus diverses. La question peut donc se poser de rechercher sous quelle forme un médicament contenant le soufre ionisable ou le soufre complexe sera éliminé. C'est le problème que nous nous sommes posés ici. Il est d'une importance très grande puisqu'il doit servir logiquement d'étude préliminaire à celle de l'élimination pathologique du soufre.

Il importe de savoir tout d'abord comment un médicament absorbé par l'homme sain peut être éliminé de façon à faire la différence avec son élimination dans les cas pathologiques.

On a cherché à se rendre compte par des rapports de diverses grandeurs. Par exemple le rapport en passant du soufre neutre

au soufre total a été qualifié de coefficient d'oxydation du soufre. Ce rapport peut être relevé dans certain cas pathologiques. La pneumonie, le diabète, la jaunisse, la maladie d'Addison augmentent considérablement ce rapport. Cependant, pour raisonner clairement sur l'élimination d'une substance qui intervient non seulement dans les aliments mais aussi dans les albuminoïdes et surtout qui sert de pivot au phénomène d'oxydation et de réduction, il faut autant qu'il est possible faire la part de l'équilibre normal du soufre dans les phénomènes de la vie et faire la part de ce qui revient à l'altération d'un métabolisme portant soit sur les matières albuminoïdes, soit sur les éléments qui interviennent dans leur transformation. C'est la raison pour laquelle les résultats des chercheurs sont souvent contradictoires.

Dans un domaine d'études aussi complexes, il nous a paru nécessaire de limiter étroitement le problème comme nous l'avons dit dans l'introduction et de nous préoccuper de l'élimination de médicaments qui se rapprocheront dans les limites possibles soit du soufre ionisable idéal (sulfate), soit du soufre sulfoconjugué, soit enfin du soufre complexe.

AUTRES MODES D'EXCRETION DU SOUFRE. — Une importante élimination soufrée provient de la desquamation épidermique. La peau, les poils contiennent un pourcentage important de soufre. On rencontre également des produits soufrés dans la sueur et dans les secrétions sudoripares.

Il existe aussi une élimination salivaire par les sulfothionates alcalins qui existent d'une manière régulière dans la secrétion salivaire.

Une importante partie de l'élimination du soufre sous forme de gaz se fait par les poumons très probablement sous forme de H^2S. Nous ne dirons rien de ces formes d'élimination soufrée quoique la micro-méthode analytique dont nous allons donner ici des applications et qui met en jeu quelques centaines ou quelques dizaines de microgrammes d'acide sulfurique soit apte à suivre l'élimination soufrée à l'état de trace.

CHAPITRE II

LE SOUFRE DANS L'ALIMENTATION

Nous nous proposons de suivre l'élimination d'un médicament soufré sans rien changer à notre alimentation, à notre genre de vie. Nous pouvons auparavant discuter cette question et dire quelques mots du soufre dans l'alimentation normale.

Nous opérerons ensuite par différences. Pour cela, avant chaque dosage, une période d'environ une demi-journée ou une nuit ou une journée et une nuit servira de point de comparaison. Il y aura sans doute des écarts assez importants comme nous l'ont montré les études préliminaires de *Fakhry* et d'un grand nombre d'autres auteurs.

Cependant, il semble que l'organisme, comme dans bien d'autres cas, possède vis-à-vis du soufre une faculté de régulation et si sans doute, l'absorption d'un aliment très riche en soufre produit une poussée exceptionnelle de l'élimination soufrée, il n'en reste pas moins que dans nos expériences nous n'avons jamais vu d'un cas à un autre l'élimination soufrée dépasser le double de la normale, alors que dans l'élimination d'un médicament soufré certaines formes du soufre peuvent être *5 fois ou 10 fois supérieures* à l'élimination normale.

De nombreuses recherches ont été conduites de façon à effectuer tout d'abord le dosage du soufre dans les divers aliments d'origine animale, végétale ou minérale.

Les matières protéïques qui entrent dans les aliments d'origine animale introduiront du soufre en proportion assez faible.

D'ailleurs la quantité de viande absorbée dans les conditions actuelles est si faible que sa présence ou son absence dans l'alimentation journalière ne peut pas introduire un très grand écart. Nous verrions plutôt dans le soufre contenu dans les aliments d'origine végétale la source actuelle du soufre et ses conditions de variation d'un jour à l'autre.

Des études très soignées ont été faites par *Bertrand* et *Silberstein* [6] pour le micro-dosage du soufre et du phosphore dans les principaux aliments végétaux et aussi, ce qui ne nous intéresse pas directement, le rapport du soufre au phosphore.

Le tableau 2 ci-joint indique la quantité de soufre, d'après ces auteurs, contenu dans 100 gr. de plantes fraiches.

Tableau 2

NOMS DES PLANTES	MATIÈRE SÈCHE %	SOUFRE % DE MATIÈRE SÈCHE	QUANTITÉ DU SOUFRE DANS 100 PLANTES
Epinard	10,78	0,306	0,032
Cerfeuil	15,00	0,304	0,035
Seigle	17,54	0,257	0,045
Pois	13,20	0,286	0,037
Froment	27,72	0,260	0,72
Maïs	19,25	0,149	0,028
Haricot	15,91	0,256	0,041
Mâche	12,59	0,508	0,063
Orgè	22,09	0,284	0,062
Lentille	21,61	0,373	0,080
Ortie	11,92	0,623	0,074
Trèfle	22,66	0,203	0,046
Sainfoin	27,13	0,238	0,064
Pois chiche	24,36	0,346	0,084
Euphorbe	14,63	0,334	0,049
Soja	26,18	0,230	0,060
Trèfle incarnat	16,57	0,315	0,051
Pissenlit	27,06	0,370	0,100
Pavot	11,38	0,662	0,075
Betterave	10,49	0,534	0,056
Trèfle blanc	23,26	0,316	0,073
Morelle noire	11,36	0,545	0,062
Lupin jaune	14,74	0,835	0,123
Plantain long	15,43	0,623	0,096
Carotte	18,93	0,628	0,118
Navet	10,76	1,494	0,160
Poireau	9,29	0,874	0,081
Moutarde noire	18,76	0,879	0,164
Chicorée	11,96	1,089	0,130
Radis	12,08	1,175	0,142
Moutarde	12,84	1,314	0,168
Tabac rustique	9,29	0,951	0,088
Chou	11,25	1,919	0,215

Au cours de nos études sur notre absorption personnelle des médicaments soufrés, nous avons eu soin de faire figurer le menu du jour qui a précédé l'expérience et celui du jour de l'expérience, d'après les quantités approximatives de légumes absorbés raisonnablement à chaque repas et qui sont de l'ordre de 200 gr., il est facile de chiffrer le soufre alimentaire que nous avons absorbé

et de se rendre compte que cette quantité est en général très petite de l'ordre de 1/100 du soufre que nous avons absorbé sous forme d'un médicament.

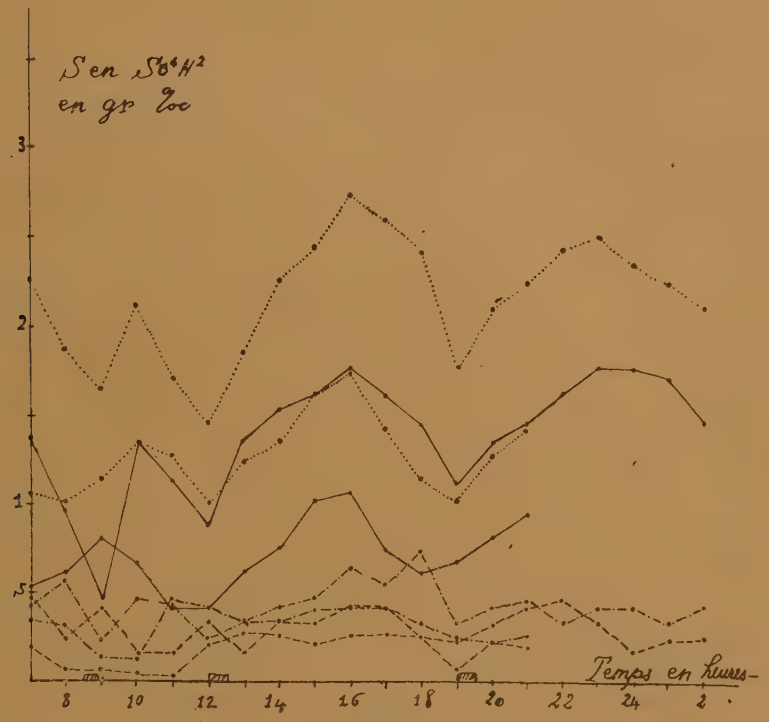


Fig. 3

On sait par ailleurs que l'élimination soufrée n'est pas régulière au cours de la journée. Plusieurs auteurs, et en particulier, notre prédécesseur *Fakhry*, ont montré qu'immédiatement après les repas, se présente une poussée d'élimination soufrée qui se traduit par une pointe intéressant particulièrement bien entendu le soufre total mais surtout le soufre minéral et le soufre sulfo-conjugué. Après chaque repas, même après le petit déjeuner du matin, on observe durant des temps qui varient de une heure à trois heures, des maximums importants correspondant à des pourcentages d'acide sulfurique, suivant la forme minérale surtout et un peu suivant la forme sulfo-conjuguée, qui peuvent être 3 fois ou 5 fois plus grands que la dose moyenne.

La figure 3 représente deux séries de mesures différentes où chaque fois nous avons mesuré S total et S sous ses trois formes.

Le soufre total est représenté en pointillés.

Le soufre minéral en traits pleins.

Le soufre sulfoconjugué en traits et points.

Le soufre neutre en traits interrompus.

Une série a duré de 7 heures à 20 heures, l'autre de 7 heures à 2 heures du matin. On fait facilement la distinction entre ces deux tracés.

A la seconde série de mesures correspondait des mesures contenant viande, poireaux, choux, tous aliments riches en soufre. On voit cependant que la variation reste très inférieure au double de la précédente mesure et qu'elle est presqu'invisible pour les formes sulfoconjuguées et complexes.

On conçoit dans ces conditions, qu'un dosage d'acide sulfurique basé sur une prise d'essai de quelques dizaines ou de quelques centaines de cm^3 fait au cours de la journée d'une manière désordonnée ou pendant un traitement médical ou par des eaux minérales sans tenir compte des repas, puisse conduire à des résultats tout à fait discordants.

Il est absolument nécessaire pour suivre l'élimination soufrée, ou bien de faire porter le dosage sur le soufre moyen éliminé dans une journée entière en recueillant la totalité des urines en mélangeant et en dosant ou bien comme nous l'avons fait ici, de faire des prélèvements très fréquents au cours de la journée — toutes les heures par exemple — de façon à suivre de très près l'élimination de cette substance.

Ce principe étant posé, il se trouve être, comme on le voit, fondamental pour l'ensemble de nos recherches. Disons que toutes les mesures préliminaires que nous avons faites et qu'il est facile de suivre sur les graphiques que nous publierons ultérieurement, les pointes d'élimination soufrée ont été nettement visibles après le repas. On peut dire d'une manière générale que si ces pointes apparaissent nettement dans le stade préliminaire c'est que la technique de prélèvement et de dosage est correct. Nous avons continullement employé ce test de contrôle pendant toute la durée de nos recherches.

CHAPITRE III

SOUFRE MINERAL ET SOUFRE SULFO-CONJUGUE

DOSAGE DU SOUFRE MINERAL. — La dilution au sixième comme nous l'avons exposé précédemment, a été choisie simplement parce qu'elle s'adapte très bien avec la sensibilité de notre photocolorimètre mais on conçoit qu'elle peut être diminuée ou augmentée selon le matériel expérimental à la disposition des chercheurs.

Pour le dosage et selon les techniques les plus classiques (*Derrien et Fontès*) [7] dans une fiole conique d'environ 100 cm^3 de capacité, on place 5 cm^3 d'urine, 25 cm^3 d'eau distillée, 5 gouttes d'acide acétique, on fait bouillir. Après refroidissement on complète à 30 cm^3 avec de l'eau distillée. Le soufre minéral ionisable à l'état d'acide sulfurique ou de sulfate directement précipitable par le chlorure de baryum sert au dosage néphélémétrique.

Le soufre sulfo-conjugué qui est formé par les éthérifications des substances phénoliques par l'acide sulfurique est facilement hydrolysable par l'acide chlorhydrique dilué. Le dosage se fait en faisant bouillir 5 cm^3 d'urine exactement mesurés avec quelques gouttes d'acide clrorhydrique concentré ; l'hydrolyse des dérivés sulfo-conjugués est terminée au bout de 5 minutes. Après avoir complété le volume avec de l'eau distillée, à trente cm^3, on effectue le dosage néphélémétrique.

Ces techniques n'ont absolument rien d'original. Comme elles sont tout à fait correctes dans le cas des petits macrodosages, nous les avons employées en toute confiance pour nos techniques de microdosage.

DESTRUCTION DES MATIERES ORGANIQUES. — La littérature offre d'abondants exemples de méthodes pour détruire les matières organiques. Nous indiquerons ici les techniques non classiques :

1) *Emploi analytique du trichlorure d'iode comme oxydant et du formiate de sodium comme réducteur. — M. E. Birk.* [8]

Une solution à 20 pour 100 de trichlorure d'iode dans HCl concentré convient particulièrement aux oxydations analytiques.

La solution se conserve bien en flacons bouchés à l'émeri. Elle oxyde rapidement le soufre précipité à l'état colloïdal ou mis en liberté dans une attaque manquée de sulfure par le procédé *Lunge*. L'acide iodique formé peut être chassé en évaporant HCl. Il suffit en général de 7 cm^3 de solution et de chauffer le mélange au bain-marie.

On n'a pas utilisé cette méthode à cause de la difficulté de préparer le trichlorure d'iode.

2)*Méthode exacte et rapide de dosage du soufre total dans le charbon. — M. O. Hackl.* (9)

On utilise un mélange oxydant de 8 gr. Co^3Na^2 et Mno^4K en parties égales (tous les deux exempts de S ou So^4). On recouvre avec 2 ou 3 gr. du même mélange. Pour des charbons riches en soufre, on peut ne prendre que 0,50 gr. et la moitié des quantités indiquées de ce mélange.

3) *Procédé de dosage du soufre organique.* (10)

On utilise une fiole conique de 500 cm^3 à laquelle s'ajuste par un rodage à l'émeri, un réfrigérant vertical à boules servant à la circulation d'eau. Le tube central du réfrigérant est terminé par un entonnoir dans lequel on verse un mélange d'acide nitrique fumant et d'acide chlorhydrique. Ce mélange doit rester en contact à froid. Au bout de 24 heures, on chauffe légèrement et, lorsque la substance a été désagrégée, on introduit très lentement et de temps à autre, une solution concentrée de chlorate de sodium (saturée 1 partie, eau 1 partie).

Après des essais, l'auteur a adopté le mélange suivant qui fond vers 250°.

Nitrate de potassium 2 parties, nitrate de sodium, 2 parties, peroxyde de sodium, 1 partie.

Le résidu de l'oxydation par voie humide est additionné dans la capsule qui le contient, d'environ 10 à 12 gr. du mélange. On maintient la température de fusion pendant quelque temps puis on chauffe peu à peu jusqu'à dégagement de bulles gazeuses. On dissout le résidu de la fusion dans de l'eau acidulée par HCl.

4) *Microdosages gravimétriques du soufre dans les substances biologiques. — Walsch* et *G. Klepeter.* (11)

La méthode proposée est basée sur l'incinération de la substance en milieu alcalin par un mélange qui se compose de 25 gr. de nitrate de cuivre, 10 gr. de nitrate d'ammonium et 25 gr. de chlorure de sodium dissous dans 100 cm^3 d'eau distillée. Avant chaque incinération, on mélange 15 cm^3 de cette solution avec 3 cm^3

d'une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à formation d'un précipité d'hydrate de cuivre (réaction alcaline au tournesol). L'incinération de la substance est suivie par filtration.

5) *Dosage du soufre sanguin et du soufre urinaire. — A. Lesure et A. Thomas.* (12)

Le procédé d'oxydation consiste en une addition de nitrate de mercure, d'acide nitrique et de perhydrol.

La précipitation des sulfates par la benzidine s'effectue très bien au PH 2.6-2,8 en présence de Tymol-sulfone-phaltéine ; pour neutraliser le sang ou l'urine, il convient de se servir de la lithine qui présente un grand avantage. Cette technique paraît convenir pour les macrodosages.

6) *Nouvelle méthode de destruction des matières organiques dans l'urine par l'eau oxygénée. — M. C. E. Carlson.* (13)

L'auteur a employé une grande quantité d'eau oxygénée à 5 p. 100.

7) *Dosage titremétrique des substances organiques par oxydation chromique.*

Emploi des liqueurs titrées stables : les solutions nitro-chromiques par *M. H. Cordebard.* (14)

On appelle les solutions de bicromate de potassium dans d'acide azotique pur « solutions nitro-chromiques ». L'acide nitrique officinal dissout environ 150 gr. de $Cr^2\ O^7\ K^2$ par litre à la température ordinaire. Les solutions normales et décinormales sont très stables et ont une puissance d'oxydation supérieure à celle des solutions sulfuriques correspondantes.

On peut représenter schématiquement le pouvoir oxydant des solutions nitro-chromiques par :

$$8\ NO^3\ H + Cr^2\ O^7\ K^2 = 2\ (NO^3)^3\ Cr + 2\ NO^3\ K + 4\ H^2O + 3\ O$$

Le mécanisme d'oxydation est basé sur la transformation des ions chromiques en nitrate de chrome par l'intermédiaire du bioxyde d'azote, produit de réduction de l'acide azotique constituant le mélange.

Les méthodes chromométriques ne peuvent être employées ici car elles ne peuvent s'accorder avec une précipitation par $BaCl^2$.

8)*Dosage du soufre dans les composés organiques peu volatils ne présentant qu'une faible tension de vapeur aux températures d'oxydation* (70-140° centigrades). — *Melnikov.* (15)

Technique du dosage. — Chauffer 0,2 à 0,5 gr. de matière, selon la proportion du soufre avec 10 à 15 gr. d'acide phosphorique de d = 1,7 à la température de 70° - 140° (selon l'oxydabilité

de la substance) puis ajouter progressivement au mélange chaud 1,5 à 4 gr. de permanganate de potassium.La réaction est généralement violente. Laisser reposer 10 à 15 minutes, puis détruire l'excès de permanganate avec l'eau oxygénée, diluer la solution avec l'eau 300 - 400 cc. et précipiter l'acide sulfurique à l'état du sulfate de baryum en présence d'acide HCl, avec chlorure de baryum.

Nous avons choisi cette méthode parce qu'elle est commode et paraissait s'accorder avec nos projets.

Pour savoir si cette méthode est applicable aux microdosages, nous l'avons appliquée à la destruction de quelques corps minéraux comme l'hyposulfite de sodium, le sulfocyanure d'ammonium.

Nous avons appliqué la technique au dosage néphélémétrique comparé au dosage pondéral sur chaque échantillon.

Essais. — Nous avons pris 0.50 mgr. de sulfonal, septoplix ou d'hyposulfite de sodium et 5 cc. d'une solution de N/10 de sulfocyanure d'ammonium. Nous avons fait dissoudre le sulfonal, le septoplix ou l'hyposulfite dans 5 cc. d'eau. Nous avons mis chaque substance dans un grand tube à essai en pyrex de 20 cm de longueur et de 2 cm de diamètre pour le dosage pondéral ; nous avons fait la même chose pour le dosage néphélémétrique.

Nous avons mis les deux groupes de tubes dans un bain de sable que nous avons chauffé avec une rampe à gaz. Quand les solutions furent presque désséchées, nous avons ajouté une petite quantité d'un mélange de permanganate de potassium cristallisé pulvérisé et d'acide phosphorique, puis de l'acide nitrique suivant les quantités indiquées dans la technique. Quand les dissolutions furent presque terminées, on a ajouté une autre quantité du mélange oxydant. Nous avons continué jusqu'à la destruction totale des matières organiques (généralement 400 mgr. de permanganate étaient suffisants pour chaque tube, 1 gr. d'acide phosphorique et 20 gr. d'acide nitrique). Nous avons reconnu que les substances organiques ont besoin d'une quantité plus élevée du mélange que les substances minérales.

Quand les solutions furent presque désséchées, nous avons ajouté de l'eau oxygénée en excès (environ 3 gr. d'eau oxygénée pour chaque tube) jusqu'à ce que les solutions soient devenues claires et blanches. On a complété avec l'eau distillée jusqu'à 30 cc. (c'est-à-dire dilué à 1/6). On a fait le dosage pondéral et néphélémétrique.

Le dosage pondéral est fait par précipitation à chaud par une solution de Cl^2Ba suivant la méthode classique du dosage pondéral.

Le dosage néphélémétrique a été fait selon le schéma :

5 cc. solution de Cl^2 Ba acétonique ;

2 gttes So^4 H^2 N/20 ;

1 cc. So^4 H^2 N/200 ;

1 cc. So^4 H^2 N/200 ;

1 cc. corps dilué au 1/6 ;

1 cc. So^4 H^2 N/200 (contrôle).

Voici dans le tableau ci-joint le résultat comparatif des dosages et l'erreur que nous avons commise sur la mesure :

TABLEAU 3

CORPS	DOSAGE PONDÉRAL			DOSAGE NÉPHÉLÉMÉTRIQUE		
	q. calculé	q. trouvé	erreur	q. calculé	q. trouvé	erreur
Sulfonal	102,2 mg	99,33 mg	3 %	430 γ (1)	422 γ	2 %
Septoplix	67,7 mg	67,0 mg	1 %	285 γ	290 γ	2½ γ
Sulfocyanure d'ammonium	58,5 mg	58,0 mg	1 %	490 γ	480 γ	2 %
Hyposulfite de Na	94,0 mg	95,0 mg	1 %	395 γ	400 γ	1 %

L'erreur oscille entre 1 et 3 p. 100 : entre nos mains, la méthode néphélémétrique et la méthode pondérale ont donné des erreurs comparables.

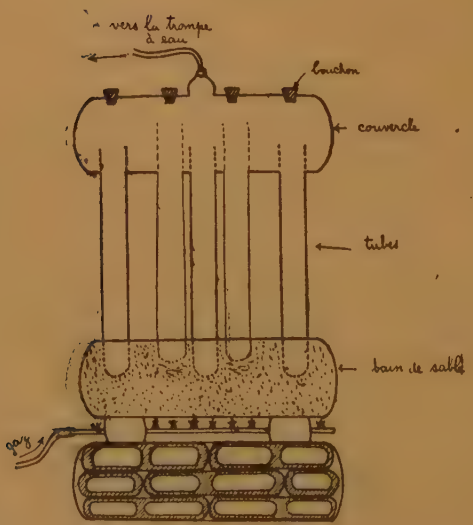
N. B. — Nous représentons par la lettre γ les millièmes de milligrammes ou microgrammes.

DESCRIPTION DE L'APPAREIL

Cet appareil comprend un bain de sable que l'on chauffe avec une petite rampe à gaz. On peut y ranger dix gros tubes à essai : 3 tubes de chaque côté avec au milieu une rangée de 4 tubes. On coiffe ces dix tubes avec un couvercle creux en métal qui contient en dessous des trous convenables à la largeur des tubes. Sur la face supérieure du couvercle, on a fait des petits trous tenus bouchés par un liège et permettant de verser les mélanges oxydants avec une pipette.

Un problème important est la rapidité de l'opération : il faut pouvoir agir sur l'urine convenablement concentrée. Pour hâter l'évaporation de l'eau, les tubes fichés dans le bain de sable sont ajustés dans le couvercle creux en métal dans lequel on fait une aspiration par la trompe. L'air aspiré par les joints entraine la vapeur d'eau et la dessication se produit rapidement sans pertes car 5 cc. d'urine tiennent peu de place au fond d'un tube de 20 cm de longueur.

L'opération de minéralisation dure une heure et demie pour 10 tubes ; le travail en série pourrait comporter un plus grand nombre de tubes.



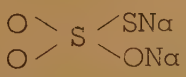
Cette figure représente le schéma de notre appareil qui a été improvisé avec de vieux bidons à huile d'automobile de 2 litres et a très bien fonctionné.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

SOUFRE IONISABLE ET COMPLEXE DE L'HYPOSULFITE

La formule développée bien connue des hyposulfites est la suivante :



On y voit une molécule de soufre qui est fortement oxydée (ionisable) avec trois molécules d'oxygène ; au contraire, il y a une autre molécule qui n'est pas oxydée dans SNa et s'apparente au soufre complexe. La première molécule de soufre (ionisable) avec ses trois molécules d'oxygène et les deux molécules de sodium est le soufre des sulfites $So^3\ Na^2$ qui est capable de s'oxyder formant les sulfates $So^4\ Na^2$.

Les principales réactions d'oxydation des sulfites sont les suivantes :

1° Sous l'influence de l'iode :

$So^3\ Na^2 + 2I + H^2o = So^4\ Na^2 + 2\ HI.$

Aussi, avec le chlore, le brome, surtout en liqueur alcaline, cette oxydation est encore facile.

2° L'acide azotique, les chromates, etc... qui sont des oxydants forts peuvent transformer les sulfites en sulfates et dans le même temps ces oxydants sont réduits.

3° En chauffant les solutions des sulfites au contact de l'air, elles s'oxydent directement :

$So^3\ Na^2 + 0 = So^4\ Na^2.$

4° Par calcination, les sulfites alcalins donnent des sulfates :

$4\ So^3\ Na^2 = 3\ So^4\ Na^2 + Na^2\ S$ mais avec, on le voit, une perte de soufre oxydé.

Rappelons encore l'oxydation des hyposulfites :

1° Le chlore, le brome, l'iode en milieu alcalin les oxydent en donnant les sulfates :

$S^2\ o^3\ Na^2 + 8\ Cl + 5\ H^2o = So^4\ Na^2 + So4\ H^2 + 8\ HCl.$

2° L'acide azotique, les chromates, les oxydants forts transforment les hyposulfites en sulfates :

$S^2\ o^3\ Na^2 + H^2o + 4O = So^4\ Na^2 + So^4\ H^2.$

3° En chauffant à une haute température, les hyposulfites se décomposent en donnant des sulfates.

DIFFERENCE ENTRE LES SULFITES ET LES HYPOSULFITES. — En faisant passer les vapeurs de So^2 ou la solution de sulfite dans un barbotteur contenant une solution diluée d'iode dans KI ou quelques gouttes de $Mno^4\ K$ et $So^4\ H^2$, il se produit une décoloration pour l'iode comme pour le permanganate :

$So^2 + 2\ H^2o + 2I = So^4\ H^2 + 2\ H\ I.$

$So^2\ Na^2 + H^2o + I = So^4\ Na^2 + 2\ H\ I.$

En présence de l'hyposulfite, la liqueur se trouble en précipitant du soufre blanc laiteux (qui passe à travers le filtre) et il y a dégagement d'un gaz incolore, irritant, qui décolore le permanganate de K et la solution d'iode :

$S^2\ o^3\ Na^2 + So^4\ H^2 = So^4\ Na^2 + H^2o + So^2 + S.$

Les sulfites alcalins sont solubles dans l'eau, mais les sulfites alcalino-terreux ne le sont pas ; cependant, les hyposulfites alcalins et les hyposulfites alcalino-terreux sont solubles.

Les solutions de sulfites s'oxydent facilement et directement par simple contact avec l'air, surtout si on les chauffe. Au contraire, les solutions d'hyposulfites sont très stables, surtout en milieu neutre. cette propriété donne aux hyposulfites une place importante dans la chimie analytique en iodométrie.

$So^3\ Na^2 + o = So^4\ Na^2.$

Avec une solution d'iode, les sulfites s'oxydent et se transforment en sulfates et la solution d'iode se décolore :

$So^3\ Na^2 + 2\ I + H^2o = So^4\ Na^2 + 2\ H\ I.$

En solution acqueuse et à froid, la solution d'iode transforme les hyposulfites et tétrathionates :

$2\ S^2\ o^3\ Na^2 + 2\ I = 2\ Na\ I + S^4\ o^6\ Na^2.$

En ajoutant $SrCl^2$ à une solution de sulfites, il y a une précipitation de $So^4\ Sr$ tandis que les hyposulfites ne sont pas précipités par ce réactif.

CHAPITRE II

APPLICATION MEDICALE DES HYPOSULFITES

D'après Lœper et Bory [16] :

L'hyposulfite de sodium est un sel important, car actuellement il a pris une place considérable dans la thérapeutique, comme on va le voir dans le bref résumé qui suit.

Il a une action antitoxique contre l'arsenic et l'arsénobenzène et aussi contre les accidents déterminés par les injections des sels d'or. Il est contrepoison de la teinture d'iode ; on administre sous forme de solution à 10 % à la dose de 30 à 60 gr.

Dans la pommade d'iodure de potassium, il entre pour fixer l'iode qui est susceptible de se libérer et évite ainsi la coloration en jaune de la pommade.

Pour combattre les empoisonnements par l'acide cyanhydrique et les cyanures, des auteurs espagnols l'ont employé par voie intra-veineuse et même intra-cardiaque.

En ajoutant l'hyposulfite de sodium à une solution injectable iodo-iodurée de Lugol, on peut éviter l'induration de la veine. Aussi, en le mélangeant avec des potions d'iodure de potassium, on peut empêcher les accidents d'iodisme. On l'emploie dans une solution à 10 % contre la douleur et pour prévenir les accidents ultérieurs qui arrivent quand on se trompe en donnant des injections de novarséno-benzol au niveau des infiltrations locales.

On l'utilise comme désensibilisant dans certaines dermatoses rebelles, dans la furonculose, les urticaires et l'œdème de Guinche, les prurigos, les dermites artificielles et les eczémas aigus suintants. On le donne par voie buccale à la dose de 5 à 12 gr. ou par voie intraveineuse. On le mélange aux injections de sérum pour éviter le choc anaphylactique.

On l'emploie comme antiseptique, antiparasitaire, dans le cas de la phtisie, dans le traitement de la gangrène pulmonaire, de la dilution des bronches (5 à 12 gr. par jour en potion ; 0,50 à 2 gr. par jour chez les enfants). La solution à 20 % en injection a une action antimycosique.

Chez les enfants, il a une action anti-anémique. On le mélange avec une solution calcique. C'est un antiseptique intestinal qu'on emploie en lavements et comme purgatif en donnant une dose forte.

L'hyposulfite de sodium est peu efficace contre les accidents immédiats tels que la crise nitritoïde. Il possède une action curative sur l'encéphalite arsénobenzolique, les ictères post-arsenicaux, les dermites, érythèmes, érythrodermies, post-arsénobenzoliques, les nervites arsénicales, moins actif sur les accidents de l'arsenic pentavalent, il agit fort peu dans les empoisonnements par les composés arsénicaux non organiques.

Le maximum d'action du médicament est obtenu par les injections intra-veineuses. Suivant la gravité du cas, on répète ces injections chaque jour ou tous les deux jours ou deux fois par semaine. La dose moyenne indiquée par *Ravaut* est de 5 à 15 cc. par jour d'une solution à 20 %, soit 1 à 3 gr. par 24 heures.

Il a une action préventive sur les accidents des injections novarsenicales. On fait des injections simultanées d'hyposulfite et de novarsénobenzol. *Ravaut* estime que l'action curative du novarsénobenzol s'en trouve renforcée puisqu'il a vu disparaître des réactions jugées jusqu'alors irréductibles. D'autres auteurs sont du même avis, mais en alternant les deux médicaments.

A l'extérieur, on l'emploie en collyres contre les conjonctivites, les blépharites ; en lotions comme anti-purigineux, enfin dans le traitement de la gale, en lotions et frictions matin et soir pendant trois jours (lotions avec la solution à 20 % suivies avec une solution d'acide chlorhydrique à 5 %).

Il y a un grand nombre de sels qui étant directement insolubles dans l'eau, le sont dans la solution d'hyposulfite de sodium ; ce sont : les sulfates, chlorures, bromures de plomb, de mercure, d'argent. Les produits de la dissolution sont des hyposulfites doubles, employés en photographie comme fixateurs par exemple.

En résumé, quoique le sel soit assez peu employé en thérapeutique, on peut dire que depuis 1920 — grâce à *Ravaut* — des propriétés thérapeutiques nouvelles ont été mises en lumière.

CHAPITRE III

ABSORPTION

J'ai absorbé de l'hyposulfite de sodium pour savoir sous quelle forme il s'élimine et pour savoir s'il s'élimine vite puisque c'est un sel facilement ionisable. Suivant sa formule, la quantité de soufre absorbé est 0,751 gr. Je l'ai pris sous forme d'un sirop qui contient 3 gr. de sel, 60 gr. de sirop d'écorce d'oranges amères et 90 gr. d'eau distillée.

J'ai commencé le prélèvement le 14 mars à midi en le faisant toutes les deux heures : à 12 heures, 14 heures, 16 heures... jusqu'à 2 heures après minuit. Le deuxième jour, c'est-à-dire le 15 mars, j'ai commencé l'absorption du médicament dans les conditions suivantes :

— 8 heures : 2 cuillerées à bouche, puis prélèvement d'urine.
— 9 heures : 2 cuillerées à bouche, » »
— 10 heures : 2 cuillerées à bouche, » »
— 11 heures : 1 cuillerée à bouche, » »
— 12 heures : 2 cuillerées à bouche, » »
— 13 heures : 2 cuillerées à bouche, » »

De 14 à 21 heures, prélèvement toutes les heures, puis enfin un dernier à 24 heures.

Le troisième jour (16 mars), à partir de 8 heures et jusqu'à 20 heures, j'ai commencé et poursuivi chaque heure l'émission urinaire.

L'expérience a duré deux jours et demi pendant lesquels j'ai absorbé les menus suivants :

14 mars

— à 8 heures : Tartines de beurre et de confiture, thé.
— de 12 h. à 12 h. 30 : Potage, pommes de terre et carottes, bœuf, amandes.
— de 19 h. 30 à 20 h. : Potage, purée, boudin, amandes.

15 mars

— à 8 heures : Tartines, café noir.
— de 12 h. à 12 h. 30 : Carottes, viande, amandes, potage.
— de 19 h. à 19 h. 30 : Potage, pom. de terre, salade, amandes.

16 mars

— à 8 heures : Tartines, thé.
— de 12 h. à 12 h. 30 : Potage, épinards, viande, orange.
— de 19 h. à 19 h. 30 : Potage, lentilles, choucroute, amandes.

CHAPITRE IV

DOSAGE

TABLEAU 4

N° ÉCHANTILLON	HEURES	SO^4H^2 TOTAL %	SO^4H^2 MINÉRAL %	SO^4H^2 CONJUGUÉ %	SO^4H^2 NEUTRE %
1	12	1,740	1,020	0,320	0,240
2	14	2,080	1,440	0,480	0,160
3	16	2,560	1,760	0,560	0,240
4	18	2,240	1,520	0,400	0,320
5	20	2,320	1,740	0,480	0,160
6	22	2,800	2,160	0,400	0,240
7	24	2,400	1,920	0,320	0,160
8	2	2,240	1,600	0,400	0,240
9	8	1,740	1,120	0,320	0,240
10	9	1,920	1,360	0,400	0,160
11	10	2,240	1,600	0,320	0,320
12	11	1,920	1,280	0,400	0,240
13	12	1,600	0,960	0,480	0,160
14	13	3,600	2,400	0,560	0,640
15	14	3,600	2,960	0,240	0,400
16	15	4,480	3,430	0,400	0,640
17	16	4,800	3,840	0,480	0,480
18	17	4,960	4,000	0,320	0,640
19	18	4,960	4,160	0,240	0,560
20	19	5,360	4,480	0,480	0,400
21	20	6,000	4,960	0,400	0,640
22	21	4,480	3,200	0,800	0,480
23	24	4,640	3,560	0,320	0,800
24	8	3,000	2,400	0,240	0,400
25	9	3,560	2,720	0,320	0,480
26	10	3,520	2,240	0,480	0,800
27	11	2,560	1,600	0,400	0,560
28	12	1,520	1,000	0,240	0,240
29	13	1,740	1,200	0,160	0,320
30	14	2,240	1,520	0,240	0,560
31	15	2,480	1,760	0,320	0,400
32	16	2,720	2,000	0,240	0,480
33	17	2,240	1,840	0,160	0,240
34	18	2,160	1,740	0,320	0,160
35	19	2,160	1,400	0,400	0,320
36	20	2,480	1,920	0,320	0,240
37	21	2,960	2,000	0,480	0,400

Après avoir exposé la manière dont nous avons absorbé les médicaments et simultanément les aliments que nous avons pris dans le même temps, nous avons procédé au dosage systématique de façon à ce que nous puissions présenter sur le graphique les trois formes d'élimination du soufre : 1° dans une période préliminaire ; 2° au moment de l'absorption du médicament, et 3° pendant un temps suffisant après pour que nous puissions nous faire une idée assez claire de son élimination.

Sur chaque échantillon, nous avons dosé le soufre minéral, le soufre après hydrolyse qui, par différence avec le précédent, donne la forme sulfo-conjuguée. Nous avons finalement dosé le soufre total qui, par différence avec les soufres sulfo-conjugués et minéral, nous donne le soufre complexe. Dans le tableau, on trouvera le numéro des échantillons dans la première colonne, l'heure à laquelle le prélèvement a été fait, la quantité de soufre éliminé exprimée en acide sulfurique, la première colonne portant le soufre total, la deuxième colonne le soufre minéral, la troisième colonne le soufre sulfo-conjugué et la quatrième colonne le soufre neutre.

CHAPITRE V

RESULTATS

Le graphique 4 appelle les observations suivantes : le dosage du soufre normal alimentaire préliminaire à l'absorption du médicament décèle les poussées d'élimination consécutives aux repas comme d'habitude ; on observe les pointes du S total ; elles dépendent surtout du S minéral ; le S sulfoconjugué suit à peine ces variations et le S complexe y est à peu près indifférent. Encore une fois, tout ceci est normal.

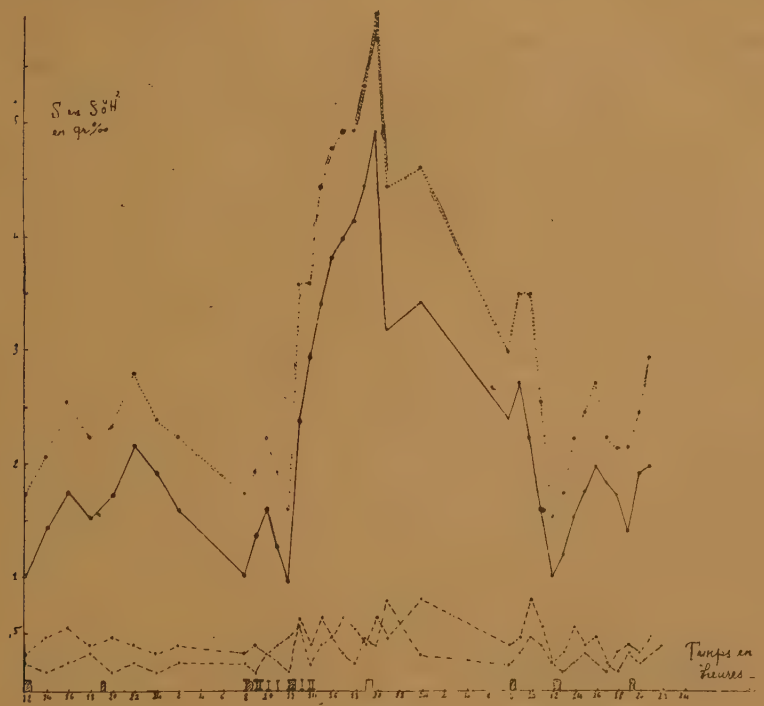


FIG. 4

L'absorption du médicament est suivie 5 heures après d'une forte poussée d'élimination pratiquement terminée au bout de 36 heures.

Chez l'homme sain, l'organisme reste donc saturé du médicament pendant une demi-journée à partir du début de l'absorption ; l'élimination ne débutant d'une façon massive que 5 heures après, il y a une période assez longue durant laquelle l'hyposulfite ingéré réparti dans l'organisme du fait de sa grande solubilité peut avoir un effet thérapeutique puissant. Ce fait explique ses emplois comme antitoxique contre l'acide cyanhydrique, la crise nitroïde, etc..., exposés plus haut ; mais la rapidité de son élimination montre qu'une action thérapeutique à la fois puissante et persistante ne peut être obtenue que par l'emploi de doses fortes et échelonnées tout le long du laps de temps où l'on désire maintenir cette action.

La forme du S minéral représente la forme majeure de l'élimination, ce qui est conforme à la nature du médicament, mais il faut noter une nette augmentation de S neutre qui durant la grande phase d'élimination a *presque doublé*, tandis que le S sulfoconjugué n'a décelé que des fluctuations ordinaires. Le soufre — SNa de la molécule d'hyposulfite est, comme nous l'avons indiqué page 36, très facilement oxydable ; il nous paraît donc difficile d'attribuer cette importante dose de S complexe à l'hyposulfite lui-même ; nous y verrions plutôt l'action favorisante exaltée par la poussée d'élimination soufrée.

Pour nous rendre compte de la part qui revient au médicament et au soufre normal dans ce grand maximum du S minéral nous pouvons encore remarquer que les deux poussées d'élimination relatives aux repas de midi et du soir sont encore parfaitement perceptibles. Donc l'élimination du médicament *vient se superposer* à l'élimination alimentaire ordinaire. On le remarque très bien de la manière suivante. Précisons dans la période préliminaire les excès d'élimination par rapport à la quantité minimum moyenne de 1,1 gr. de S minéral par litre et retranchons ces excès du grand maximum de S minéral, aux heures correspondantes de la journée, *on trouve une courbe en cloche*, à quelques fluctuations près, surtout dans la partie descendante *(voir graphique 4 page 43)* Il n'en reste pas moins que la courbe en cloche qui est la forme générale d'une élimination normale représente l'élimination de S minéral qui provient du médicament.

Nous pourrons même pousser ce raisonnement sur le plan quantitatif dans la 6e partie.

Remarquons enfin que l'élimination reprend 36 heures après le début de la médication une allure tout à fait normale autant pour la grandeur des maximum normaux du S minéral que pour le soufre neutre qui reprend sa place au-dessous du S sulfoconjugué.

On voit que notre technique de dosage de S sous les trois formes est assez fine pour en déceler de délicates variations qui nous permettent de dire :

La médication par les hyposulfites par doses assez fortes se traduit par une forte élimination de S minéral qui vient se surajouter au S alimentaire, se termine 24 heures après et s'accompagne d'une poussée d'élimination de S complexe double de la normale.

Nous voyons dans ce double effet l'explication de l'action de ce médicament qui fonctionne soit comme immédiatement antitoxique, soit comme désensibilisant par son action secondaire sur S complexe.

La rapidité de son passage à travers l'organisme est à noter autant que l'absence de maximum limite d'élimination par les reins normaux, maximum que nous n'avons certainement pas atteint dans les précédentes expériences.

Les observations seront à reprendre dans divers cas pathologiques, où peuvent intervenir soit les propriétés spécifiques du soufre réducteur thiosulfate, soit les modalités de l'élimination rénale après la diminution de S minéral. A la fin de la nuit, nous observons un phénomène curieux : le surcroît d'élimination du soufre minéral produit par le petit déjeuner de 8 heures du matin est très supérieur à la normale. Nous l'interprétons comme le déclanchement de l'élimination du soufre minéral et surtout du soufre complexe dû au repas.

QUATRIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

THIOCOL OU SULFOGAIACOLATE DE POTASSIUM

La formule du sulfogaïacolate est bien connue :

$$C^6H^3 \begin{cases} OH^3 \\ -OCH \\ So^3K \end{cases} = 242{,}216$$

Ce n'est pas un dérivé sulfo-conjugué car il faudrait avoir le soufre lié au noyau par un oxygène :

$$C^6\,H^5 — O — So^2 — O\,H$$

Ce genre d'éther sulfurique d'une fonction phénol est le propre *des dérivés sulfo-conjugués* présents dans l'urine. Ils sont étherifiables par l'ébullition en milieu chlorhydrique.

Par contre, à notre connaissance, *aucun médicament n'appartient à cette classe de corps*. Nous avons donc cherché parmi eux, celui qui, sans être un dérivé sulfo-conjugué vrai, se rapproche le plus de ce corps : nous avons choisi, à cause de son inoccuité, le Thiocol ou sulfo-gaïacolate de potassium.

PREPARATION. — En principe : sulfonation du gaïacol par l'acide sulfurique concentré au dessus de 50°, puis saturation par le carbonate de calcium. Le filtrat est traité par le carbonate de potassium. Filtrer, concentrer, en laissant au repos le sel cristallisé.

PROPRIETES. — Petits cristaux blancs de système rhomboèdrique, à odeur très faible de gaïacol, de saveur amère. Le point de fusion varie entre 250° et 220°.

Soluble dans cinq parties d'eau froide et dans 350 parties d'alcool absolu. La solution aqueuse à 1/20e est faiblement alcaline ; additionnée de chlorure ferrique dilué, elle se colore en violet rouge foncé. Traité par l'acide sulfurique additionné d'une petite quantité de formol, il communique au liquide une coloration rouge violacé, avec formation d'un précipité grisâtre.

Le sel se décompose par l'action de la chaleur, en donnant une odeur de gaïacol et laisse des cendres légèrement alcalines donnant les réactions du sulfate de potassium.

USAGES. — C'est un succédané du gaïacol qui est antiseptique ayant les mêmes emplois que la créosote. Il est efficace dans le traitement de la tuberculose. On l'utilise aussi comme antidiarrhéique. On peut en administrer des quantités très élevées, allant jusqu'à 10 gr. par jour, par dose de 0,50 gr. sous forme de cachets, de comprimés, de potions associées au sirop d'écorce d'oranges amères. Certains sirops d'écorce, mal préparés, entrainent la précipitation du sel. Ce sel est facilement résorbable.

Un certain nombre d'auteurs ont montré que le produit commercial est un mélange de plusieurs acides sulfonés. Examinant la composition du sel pharmaceutique, ils ont montré qu'il avait la suivante :

— 1 % du sel dipotassique de l'acide 1 - 2 - 4 sulfurique qui cristallise avec 20 H^2.

— 14,6 % du sel monopotassique de l'acide 1 - 2 - 5 sulfonique qui cristallise avec 20 H^2.

Les sels vendus comme extra-solubles contiennent une forte proportion de sel dipotassique et ont une réaction nettement alcaline.

CHAPITRE II

ABSORPTION

Pour connaître sa vitesse et sa forme d'élimination, j'ai absorbé le Thiocol (gaïacolsulfonate de potassium) sous la forme d'un sirop contenant 6 gr. de poudre de Thiocol, 60 gr. de sirop et eau distillée pour faire 150 gr. La quantité de soufre absorbé est de 0,792 gr. ce qui correspond à 2,425 gr. de $So^4 H^2$.

Le 14 avril, à midi, j'ai commencé les prélèvements en opérant toutes les deux heures, c'est-à-dire à 12 h., 14 h., 16 h. et ainsi de suite jusqu'à 2 heures après minuit.

Le lendemain 15 avril, à huit heures, j'ai commencé l'ingestion du médicament, effectué l'émission urinaire et opéré le prélèvement dans les conditions suivantes :

— 8 h. : Ingestion d'une cuillerée à bouche du médicament, suivie d'une émission urinaire et d'un prélèvement.

— 9 h. : Ingestion d'une cuillerée à bouche du médicament, suivie d'une émission urinaire et d'un prélèvement.

— 9 h. 30 : Ingestion seulement d'une cuillerée à bouche du médicament.

— 10 h. : Ingestion d'une cuillerée à bouche du médicament, suivie d'une émission urinaire et d'un prélèvement.

— 10 h. 30 : Ingestion seulement d'une cuillerée à bouche du médicament.

— 11 h. : Ingestion d'une cuillérée à bouche du médicament, suivie d'une émission urinaire et d'un prélèvement.

— 12 h. : Ingestion d'une cuillerée à bouche du médicament, suivie d'une émission urinaire et d'un prélèvement

— 12 h. 30 : Ingestion seulement d'une cuillerée à bouche du médicament.

— 13 h. : Ingestion d'une cuillerée à bouche du médicament suivie d'une émission urinaire et d'un prélèvement.

— 13 h. 30 : Ingestion seulement d'une cuillerée à bouche du médicament.

A partir de 14 heures, l'ingestion du médicament étant terminée, j'ai poursuivi l'émission urinaire et opéré le prélèvement toutes les heures jusqu'à 21 heures, puis enfin j'ai effectué une dernière opération à 24 heures.

Le 16 avril, à partir de 8 heures et jusqu'à 21 heures, j'ai recommencé chaque heure, émission urinaire et prélèvement.

L'expérience a duré deux jours et demi pendant lesquels j'ai absorbé les mets suivants :

14 avril

— à 8 heures : Thé, tartine de confiture.
— de 12 h. à 12 h. 30 : Radis, épinards, bœuf, pomme, vin.
— de 19 h. à 19 h. 30 : Potage, pomme de terre, nouilles, pomme, vin.

15 avril

— à 8 heures : Crème, œuf, tartine.
— de 12 h. à 12 h. 30 : Potage, purée, poisson, noix, vin.
— de 19 h. à 19 h. 30 : Pommes à l'huile, épinards, chou-fleur, pomme, vin.

16 avril

— à 8 heures : Crème, tartine.
— de 12 h. à 12 h. 30 : Potage, macédoine, fraise de veau, noix, vin.
— de 19 h. à 19 h. 30 : Potage, pommes frites, salade, pomme, vin.

CHAPITRE III

DOSAGE

Tableau 5

N° ÉCHANTILLON	HEURES	SO^4H^2 TOTAL %	SO^4H^2 MINÉRAL %	SO^4H^2 CONJUGUÉ %	SO^4H^2 NEUTRE %
1	12	1,760	1,120	0,400	0,240
2	14	2,320	2,280	0,560	0,480
3	16	2,960	2,000	0,480	0,400
4	18	2,640	1,440	0,640	0,560
5	20	2,960	1,740	0,720	0,560
6	22	3,430	2,400	0,560	0,480
7	24	3,200	2,560	0,400	0,240
8	2	2,960	2,160	0,480	0,320
9	8	2,320	1,440	0,480	0,400
10	9	1,960	0,960	0,560	0,400
11	10	2,240	1,200	0,560	0,480
12	11	2,080	1,440	0,400	0,240
13	12	1,840	1,120	0,400	0,320
14	13	2,160	1,120	0,480	0,560
15	14	2,320	0,880	0,640	0,800
16	15	2,480	0,640	0,720	1,120
17	16	2,880	0,560	1,040	1,280
18	17	2,480	1,120	0,800	0,560
19	18	2,080	1,040	0,720	0,480
20	19	1,920	0,960	0,560	0,400
21	20	2,160	1,440	0,480	0,240
22	21	2,800	1,920	0,480	0,400
23	24	2,640	1,760	0,640	0,240
24	8	2,560	0,800	1,280	0,480
25	9	2,800	1,040	1,200	0,400
26	10	2,880	1,360	1,040	0,480
27	11	2,800	1,280	1,120	0,400
28	12	2,080	1,120	0,640	0,320
29	13	2,720	1,760	0,720	0,240
30	14	2,880	2,000	0,560	0,320
31	15	2,960	2,160	0,400	0,400
32	16	3,840	3,200	0,400	0,240
33	17	3,760	2,800	0,480	0,320
34	18	3,520	2,560	0,560	0,400
35	19	3,440	2,480	0,720	0,240
36	20	3,760	2,880	0,480	0,400
37	21	3,840	3,120	0,400	0,320

Les dosages sont faits suivant notre technique exposée au chapitre 3 de la partie 2e. Les résultats sont clairement exprimés dans le tableau 5 et expliqués par le graphique 5.

On voit très bien que le Thiocol est éliminé partie sous la forme conjuguée, partie sous la forme neutre.

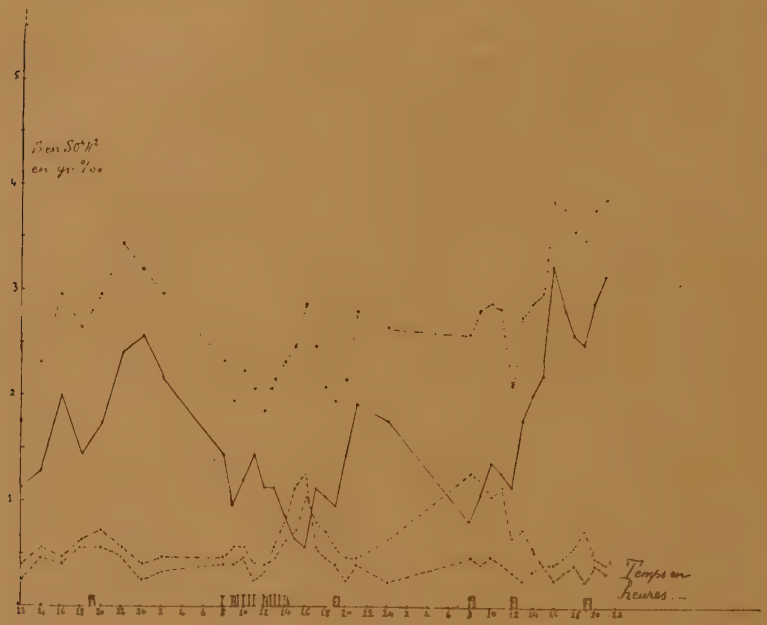


Fig. 5

DISCUSSION

Le graphique, résultat de nos dosages, appelle les considérations suivantes : comparé au graphique précédent de l'élimination soufrée consécutive à l'absorption de l'hyposulfite de soude, nous observons une augmentation régulière du soufre total par rapport à la moyenne. Il faut d'ailleurs reconnaître que durant la demi-journée et la nuit qui ont précédé la médication, le soufre total et le soufre minéral sont nettement plus élevés : le maximum de la poussée de digestion atteint en effet 3,4 gr. pour mille au lieu de 2,8. Ceci est dû essentiellement au soufre minéral (2,6 0/00 au lieu de 0,2) car les autres formes du soufre restent de l'ordre de 0,5 à 0,4 gr. 0/00.

Nous attribuons cette différence à l'alimentation.

Le médicament a été pris sous forme de potion qui contient 6 gr. de thiocol, 60 gr. de sirop d'oranges amères et eau distillée pour faire 150 cc. par cuillerées à bouche de 8 heures à 14 heures.

Le soufre total présente toujours des pointes nettes à tous les repas, mais la concentration oscille peu autour de 2,5 gr. pour mille.

Le détail de l'élimination montre une chute brusque du soufre minéral aussitôt après l'absorption du thiocol avec une forte poussée dans la soirée après le repas et surtout dans l'après-midi du lendemain par une forte élimination de soufre minéral qui semble s'amorcer et sur laquelle nous reviendrons plus loin. Nous n'avons pu poursuivre nos expériences au-delà de deux jours et demi, ce qui donnait déjà 108 dosages à exécuter.

Consécutivement à la médication, se produisent deux poussées de soufre sulfo-conjugué et de S montant respectivement à 1,1 et 1,25 gr. par litre, c'est-à-dire 2 et 3 fois la concentration normale.

Nous avons attribué cette poussée remarquable à la présence du soufre du thiocol qui nous apparaît plutôt comme soufre complexe.

Cette première poussée s'achève au repas du soir pour reprendre dans la nuit avec un maximum accusé le matin, 24 heures après la médication sous forme sulfo-conjuguée, la poussée de soufre neutre ne s'étant pas produite.

Par contre, tout à fait à la fin de cette étude, alors que la concentration des soufres sulfo-conjugués et neutre paraît être rentrée dans l'ordre, l'élimination du soufre minéral s'amorce dans de grandes proportions.

En résumé, comme il fallait un peu s'y attendre, du fait de la constitution spéciale du thiocol, nous observons bien une augmentation du soufre sulfo-conjugué, *mais pas exclusivement*. Bien au contraire, à la première « période de surprise » de l'organisme, parait à un autre stade d'élimination qui semble consécutif à la dégradation du thiocol sous forme minérale la plus oxydée.

Cette « période de surprise » présente une forme que nous allons retrouver dans le cas des sulfamides : un surcroît d'élimination consécutif aux repas que nous avons déjà qualifié « d'élimination par entraînement ».

CINQUIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LES SULFAMIDES

Les sulfamides sont très nombreux. Plusieurs furent essayés cliniquement, mais leur emploi n'est pas généralisé. Nous allons citer les plus importants que les thérapeutes préfèrent pour les traitements en donnant leurs noms commerciaux.

1)) AZOIQUES. — Le premier est le sulfamido-chrysoïdine (Prontozil) ; le deuxième est le carbony-sulfamido-chrysoïdine (rubiazol II). Ils existent aussi sous forme soluble (prontosil soluble et rubiazol soluble).

Prontosil : (d'abord connu sous le nom de streptozone et spécialisé vers février 1935). C'est le chlorhydrate du 4 sulfamido 2,4 diamino-azobenzène.

Solubilité à froid dans l'eau : 0,25 p. 100.

Rubiazol : (ou azoïque IV, spécialisé vers novembre 1936) c'est le 6 carbony-sulfamide 24 diamino-azobenzène.

Prontosil soluble : c'est le sel sodique de l'ac-4 sulfamido-phényl-azonaphtol 1 acétylamino 7 disulfonique.

Cette substance, très soluble dans l'eau, est présentée en solution à 25 p. 100 (pour la voie musculaire).

Rubiazol soluble : c'est une solution à 5 p. 100 du sel de soude (produit bucal).

2) SULFAMIDE : le P amino-benzène-sulfamide (1162 F). Les noms divers sont : septoplix, prontosil albino, lysococéine, etc...

Septoplix, etc... (spécialisé en France vers Mai 1937) : Para-amino-benzène-sulfamide.

Soluble à froid à 85 p. 100 (septoplix injectable) plus soluble dans d'autres solvants comme la méthylacétamide (soluble à 25 p. 100) lysococcine injectable.

3) DERIVES BLANCS DE LA SULFAMIDE. — Dans la molécule So^2 NH^2-C^6 H^4-NH^2 des sulfamides (1162 F) qui a été cité précédemment :

1° On a substitué des dérivés diazotés (—N=N—) sur l'armine aromatique NH^2 et cette diazotation permet la liaison avec une chaîne plus ou moins chargée. Parmi les produits blancs qui sont obtenus par cette substitution, on trouve :

I) — 46 R. P. dérivé benzylé (septazine).

(Spécialisé vers avril 1936) : c'est le benzyle P. amino-benzène sulfamide. Il est pratiquement insoluble dans l'eau.

II) — 38 R. P. — 100 M. dérivé formaldéhyde bisulfité (pulmorex aussi appelé Novamide).

(Spécialisé en 1937) : C'est le P. aminobenzène sulfamide formaldéhyde bisulfite de sodium.

Sa solubilité dans l'eau est importante : 30 p. 100.

III) — 40 R. P. dérivé complexe (soluseptazine).

(Spécialisé vers mars 1937) : c'est le P. Y (phényl-propyl) amino-phényl-sulfamide Y disulfonate de sodium.

Solubilité à froid : 30 p. 100 ; la solution usuelle est à 6 p. 100.

b). — On a substitué quelques dérivés sur le groupe sulfamidé; parmi ces produits on trouve :

I) Un « disulfamide » sorte de combinaison de deux molécules de 1162 (uliron).

(Spécialisé vers août 1937) : c'est le 4 (amino-phényl-sulfamido) phényl-diméthyl sulfamido.

II) Un dérivé pyridinique : le 693 (Dagénan et soludagénan).

(Spécialisé au début de 1938) : c'est le X (P. amino-benzène-sulfamido) pyridine.

Solubilité à froid : 0,5 0/00.

Soludagénan (spécialisé vers mars 1938) sel de soude précédent.

Solubilité à froid : 50 p. 100 ; la solution usuelle est à 33 p. 100.

III) Un dérivé acétylé (albucid).

(Spécialisé vers janvier 1939) : c'est le 4 amino-phényl sulfonylacétamide.

IV) Un dérivé méthyl-thiazolé : 146 R.P.

C'est le 2 P. amino-benzène-sulfamido-4 méthyl-thiazol.

Solubilité à froid : 15 0/00.

Radilone (spécialisé vers septembre 1937) : c'est le di (P. acétylaminophényl) Sulfone.

Nous n'avons pas jugé utile de reproduire ici la formule de ces substances qui ont fait l'objet de nombreux travaux. Ces corps sont bien connus au point de vue chimique. On en trouvera l'énumération et la description dans l'excellent ouvrage de *Durel*, (17)

APPLICATION DES SULFAMIDES

C'est à *Domagh* que revient l'honneur d'avoir étudié avec précision l'action antistreptococcique de la première molécule sulfamidée.

En février 1935, *Gamelin* rapporta quelques observations sur l'érysipèle où se manifeste nettement l'action du prontosil. On constate l'action de la septazine dans cette maladie en donnant 2,5 gr. par jour pour 4 jours, puis 1 gr. par jour pour 4 nouveaux jours. Le Rodilone, le Rubiazol et le Paraaminophénylsulfamide sont efficaces aussi contre les formes graves de cette maladie : érysipèle du nourrisson et des enfants et érysipèle récidivant. L'infection puerpérale est une forme grave que l'on traite par le prontosil ou le prontosil solide par voie buccale.

On a donné la sulfamido-chrysoïdine à toutes les accouchées à titre préventif en donnant 2 gr. par jour. La septazine associée à l'huile de ricin et le thymol ont une action favorable dans le cas de couches fébriles. En France, on utilise le rubaziol ou la septazine en les donnant au début du travail aux accouchées. Le dagénan et le 1162 sont utilisés aussi.

La sulfamidothérapie à haute dose est la meilleure solution pour traiter la septicémie. On donne le 1162, la septazine et du sérum.

Dans le cas de l'endocardite maligne lente, le rubaziol entraine une amélioration de l'état général, puis la guérison.

Le 693 est le plus actif sur le *streptococcus viridius*. Il détermine provisoirement une amélioration de l'état général, mais il n'empêche pas la mort.

L'action des sulfamides n'est pas d'ailleurs constante, mais on peut dire qu'ils sont les agents les plus actifs dans les méningites streptocciques. Dans ce cas, il est préférable d'administrer le produit par voie bucale à fortes doses. Le produit de choix est le 1162 F. Il ne faut pas employer la voie rachidienne car la sulfamide diffuse facilement et non uniformément.

On traite avec succès les pleurésies purulentes streptococciques par la sulfamide-chrysoïne, la septazine, la soluseptazine et le P. amino-phényl-sulfamide. En même temps, on fait des ponctions évacuatrices. Le pronostic favorable sera basé sur l'examen bactériologique du pus (diminution, puis disparition des germes), sur la diminution de la fièvre, enfin sur l'amélioration de l'état général.

Les azoïques, le 1162 F. sont efficaces dans le cas de pneumonie. Le 693 donne un meilleur résultat, même dans les graves, pneumonies des noirs, congestion pulmonaire, brancho-pneumonie et complication de la grippe.

Dans le cas d'abcès du poumon, le sulfamido-pyridine réussit parfaitement.

On obtient un excellent résultat en employant les azoïques, le 1162 et le dagénan dans le cas des méningites à pneumocoques.

La septicémie à pneumocoques est réfractaire au 1162, mais on peut la guérir avec le 693.

Des auteurs ont obtenu de bons résultats dans le cas de méningite cérébro-spinale en utilisant le 1162 en injections intra-rachidienne. La septazine et la soluseptazine réussissent bien.

Le 1162 associé aux lavages est actif sur le gonocoque génital masculin et féminin, sur les affections blennorragiques de l'œil, dans le cas du vulvo-vaginite infantile. Mais on peut utiliser le 683 sans soins locaux dans cas de la blennorragie. Le soldagénan donne le même résultat. Le dagénan est efficace dans les cas d'urétrites isolées ou associées, dans le rhumatisme blennorragique et dans la conjonctivite blennorragique. Le 146 et la thiozamide donnent le même résultat sur le gonocoque et sont même plus actifs que le dagénan.

Le staphylocoque résiste beaucoup à l'action des sulfamides, pourtant on a pu obtenir des résultats favorables par la septazine. L'uliron donne un résultat remarquable dans plusieurs cas staphylococciques.

Le 1162 en milieu urinaire acide et dans une concentration urinaire de 100 à 150 mgr. pour 100 cc. a un grand effet sur le colibacille. En général, la fièvre diminue et l'urine devient stérile.

Actuellement, on traite l'affection chancrelleuse par le 693 aux doses courantes (type blennorragique), suivies d'un traitement local : poudrage par le même produit. Lorsqu'il existe un bubon chancrelleux, on utilise un traitement mixte : vaccin et sulfamide.

La septazine, le rubaziol donnent de bons résultats dans la maladie de *Nicolas-Favre*. L'association uliron-fouadine, septazine-anthionaline est encore efficace.

Les sulfamidés sont actifs dans les parasites. Le carbony-chrysoïdine, le rubiazol, les azoïques donnent encore des résultats remarquables dans la fièvre de Malte, ainsi que la septazine et la soluseptazine.

L'action des sulfamidés dans la typhoïde est incertaine. Elle est réelle dans l'infection pesteuse humaine que l'on traite avec le prontosil.

Les sulfamidés sont sans influence dans la tuberculose pulmonaire, mais quelquefois ils sont efficaces dans la tuberculose osseuse.

Le bouton d'Orient, le rouget résistent aux sulfamides.

Le dagénan a une action curative dans le tétanos ainsi que le prontosil et le 1162.

Le prontosil, la septazine, le rubiazol peuvent arrêter l'accès du paludisme. On emploie aussi la soluseptazine en injection intraveineuses.

Le trachome est un des cas où les sulfamides marquent bien leur action. Le prontosil et l'application locale de nitrate d'argent, des sels se cuivre ou zinc influencent nettement les symptômes de la maladie.

La médecine emploie les sulfamidés comme curatifs et préventifs contre des maladies dangereuses et contagieuses, quelquefois aux doses fortes, quelquefois aux doses faibles.

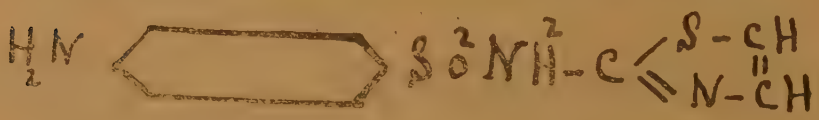
L'un des derniers en date et l'une des plus employés aujour d'hui est le sulfathiazol ou thiozamide ou 2090. R.P.

C'est celui que nous avons employé dans nos recherches

CHAPITRE II

ETUDE PHYSIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME DE L'AMINOBENZENE-SULFAMIDO-THIAZOL (THIAZOMIDE)

Le para-aminobenzène-sulfamido-thiazol a pour formule :



Il est bien cristallisé et incolore, soluble dans l'eau à 20° dans la proportion de 0,6 0/00. Il est peu toxique.

Ce dérivé thiazolique est à rapprocher de la para-amino-phényl-sulfamido-pyridine (corps 693 dagénan). Il a donc le même noyau que le corps 693, mais en remplaçant le groupement thiazol par le groupement pyridine. Il a la même action physiologique et les mêmes propriétés thérapeutiques. Ce corps est remarquablement actif sur le gonocoque, dans le cas du typhus et surtout dans la colibacillose.

Un autre corps lui est très voisin : c'est son dérivé méthylé, le para-aminobenzène-sulfamido-méthylthiazol (corps 146 R. P.).

CIRCULATION DANS L'ORGANISME. — M. *Gournay*, Mlles *Molitor* et *Alline* [18] ont étudié les dosages de la thiazomide dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et l'urine. L'administration du produit a été effectuée par différentes voies.

A. — *Etude de la concentration dans le sang.*

1) Quand on fait l'administration « per os » d'une dose unique de 2 gr., la concentration dans le sang arrive au maximum entre la deuxième et la quatrième heure, puis elle redescend en 24 heures jusqu'à zéro. Elle est variable suivant l'état physiologique des sujets. Chez les sujets jeunes et sains, la concentration est plus élevée. Le taux moyen varie entre 1/500 à 2/500 pour 100 cc. de la dose ingérée.

2) Chez les sujets qui reçoivent des doses répétées, la concentration à la 24e heure est presque 1/1000 de la dose ingérée pendant les 24 heures précédentes. Elle diminue rapidement si on arrête l'ingestion du médicament. *Cela prouve que le produit ne s'accumule pas.*

3) La concentration est presque la même quand on emploie la voie intramusculaire, mais toutefois elle est inférieure. Elle arrive au maximum et au minimum dans le même temps que celle administrée par la voie bucale. (per os une dose unique de 2 gr.)

4) Au contraire, si on fait l'administration par voie rectale, la concentration est très faible pendant les premières heures et s'élève faiblement pendant les heures suivantes. On n'emploie pas cette méthode.

B. — *Etude du passage dans le liquide céphalo-rachidien.*

1) Chez les sujets sains, normaux, après ingestion d'une dose unique de 2 gr., la concentration — dans la troisième heure — du produit dans le liquide céphalo-rachidien varie entre 1/30 et 1/200 de la concentration du même produit dans le sang et dans le même moment.

2) En administrant des doses répétées, la concentration à la 24e heure oscille autour de 1/10 de la concentration sanguine.

3) Si l'on administre par voie intramusculaire, la concentration est de l'ordre de 1/10 de la concentration sanguine.

4) Chez les personnes atteintes de méningite cérébrospinale, il faut administrer par voie bucale ou intramusculaire des doses élevées et répétées pendant plusieurs jours. Dans ce cas, le rapport entre la concentration dans le liquide céphalo-rachidien et le sang est plus élevé que chez les sujets sains.

C. — *Etude de l'élimination par l'urine.*

1) Quand on fait administrer par voie buccale une dose unique de 2 gr., l'élimination au bout des premières 24 heures est variable entre 75 p. 100 et 50 p. 100 de la dose ingérée et la quantité éliminée pendant la deuxième période varie entre 10 et 5 p. 100.

Chez les personnes saines et jeunes, l'élimination est plus abondante.

2) En administrant des doses répétées, l'élimination semble se faire mieux. Elle ne varie pas au bout des premières 24 heures puisqu'elle sera de l'ordre de 75 à 50 p. 100 de la dose ingérée, mais pendant la deuxième période elle est presque de 25 % de la dose ingérée. De plus chez les personnes qui n'éliminent pas, elle

n'est que 51 p. 100 de la dose unique au bout de 24 heures ; on s'aperçoit ici que l'élimination arrive à 72 p. 100 dans le même moment.

3) Par la voie intramusculaire, les sujets éliminent une quantité plus grande que celle éliminée « per os ».

Une étude intéressante (loc. cit. page 241) sur le thiazomide, le dagénan et le spetoplix nous montre que :

1) Les taux de concentration chez différents sujets ayant absorbé la même dose sont variables. On a même trouvé que les taux de concentration chez le même sujet ayant absorbé la même dose au cours de deux expériences consécutives sont variables.

2) Le sulfamide libre est seul actif dans l'organisme, tandis que le conjugué est inefficace. La quantité de conjugué formée est faible au début et augmente à la fin. Elle reste en moyenne aux environ de 30 p. 100.

DOSAGE D'UN CORPS SULFAMIDE. — Des auteurs ont justifié que le produit sulfaminé se trouve dans le sang à l'état de molécules aminées diazotables.

Dans l'urine de malades ayant ingéré des sulfamine, on a trouvé un produit hydroxylaminé qu'on peut doser par la technique de *Marschall.* (19)

La technique comporte une défécation si nécessaire, puis une diazotation du liquide limpide et le couplage du composé obtenu avec la diméthy-alfa-naphtylaminé. On obtient ainsi un composé azoïque I (P-sulfamido-phénylazo) - 4 diméthylnaphtylaminé d'une intense couleur rouge carmin visible encore pour une dilution voisine du dix millionième.. Cette réaction dépendrait de la présence d'un groupe aminé libre dans le noyau benzène, ce groupe pouvant aussi être libéré par hydrolyse.

Pour doser le sulfamide libre ou conjugué dans le sang et l'urine, *Marschall* et *Liehtfield* ont montré la nécessité de fixer l'acidité ionique du milieu à un PH final compris entre 1,7 et 1,8 et d'arrêter l'action de l'acide nitreux dans la diazotation après un délai de trois minutes. On obtient ainsi une couleur d'apparition rapide (moins de 5 minutes) et de stabilité complète.

Le principe de l'étalonnage repose sur la mesure, à l'aide du photomètre des densités optiques L (log. I^o I) des solutions colorées interposées sur le faisceau lumineux d'intensité lumineuse (I^o/I étant l'intensité transmise) cela pour une épaisseur constante.

On déduit de la formule connue : C = L/K, le coefficient K C étant la concentration en substances actives (sulfamilamide) de chaque tube témoin.

CHAPITRE III

ABSORPTION. — DOSAGE

ABSORPTION

Nous avons choisi la thiozamide comme objet d'expérience car cette sulfamide est l'une des plus employées aujourd'hui. Je l'ai ingérée à la dose de 3 gr. Selon sa formule, la quantité de soufre absorbée est 0,751 gr. L'expérimentation a porté sur une personne saine, aux fonctions normales, dans les conditions suivantes :

31 mars. — Midi (Début du prélèvement).

Emission urinaire toutes les deux heures, c'est-à-dire à 12 heures, 14 heures, 16 heures, jusqu'à 2 heures après minuit.

1er Avril. — Deuxième jour (Absorption de 6 tablettes de thiozamide).

— 8 heures — Absorption d'une tablette — Prèlevement urinaire.
— 9 heures — — —
— 10 heures — — —
— 11 heures — — —
— 12 heures — — —
— 13 heures — — —

De 14 à 21 heures, prélèvement urinaire toutes les heures. Enfin, à minuit, dernier prélèvement urinaire de la journée.

2 avril. — Troisième jour.

Prélèvement urinaire toutes les heures, à partir de 8 heures et jusqu'à 21 heures.

L'expérience a duré deux jours et demi pendant lesquels j'ai absorbé ce qui suit :

31 mars

— 8 heures : Café noir, tartine au beurre et confiture.
— 12 h. à 12 h. 30 : Potage, navets, bœuf, amandes, vin.
— 19 h. à 19 h. 30 : Potage, épinards, salade amandes, vin.

1er avril

— 8 heures : Crème, tartine.

— 12 h. à 12 h. 30 : Poireau salade, choucroute, hachis, pomme, vin.

— 19 h. à 19 h. 30 : Potage, épinards, salade, amandes, vin.

TABLEAU 6

N° ÉCHANTILLON	HEURES	SO^4H^2 TOTAL %	SO^4H^2 MINÉRAL %	SO^4H^2 CONJUGUÉ %	SO^4H^2 NEUTRE %
1	12	1,760	1,280	0,320	0,160
2	14	2,400	1,440	0,640	0,320
3	16	2,640	1,760	0,480	0,400
4	18	2,240	1,600	0,400	0,240
5	20	2,240	1,600	0,320	0,320
6	22	2,800	1,920	0,480	0,400
7	24	2,400	1,760	0,400	0,240
8	2	1,920	1,440	0,320	0,160
9	8	1,440	0,800	0,400	0,240
10	9	1,760	0,960	0,320	0,480
11	10	2,400	0,800	0,160	1,440
12	11	2,240	0,640	0,400	1,200
13	12	1,920	0,560	0,240	1,120
14	13	2,240	0,480	0,480	1.440
15	14	2,400	0,400	0,320	1,840
16	15	2,560	0,320	0,320	1,920
17	16	3,200	0,640	0,400	2,160
18	17	2,720	0,800	0,320	1,600
19	18	2,400	0,800	0,480	1,120
20	19	2,080	1,120	0,320	0,640
21	20	4,4800	1,280	0,240	2,960
22	21	4,960	1,440	0,400	3,120
23	24	5,120	1,760	0,160	3,200
24	8	2,560	1,120	0,640	0,800
25	9	2,720	1,360	0,480	0,880
26	10	2,400	1,280	0,320	0,800
27	11	2,240	1,120	0,400	0,720
28	12	2,160	0,960	0,240	0,960
29	13	1,920	1,200	0,160	0,560
30	14	2,400	1,360	0,320	0,720
31	15	2,560	1,740	0,240	0,640
32	16	2,880	1,920	0,160	0,800
33	17	2,640	1,600	0,320	0,720
34	18	2,480	1,360	0,240	0,880
35	19	2,240	1,120	0,800	0,320
36	20	2,560	1,600	0,640	0,320
37	21	2,880	2,000	0,560	0,240

2 avril

— 8 heures : Thé, tartine.

— 12 h. à 12 h. 30 : Potage, carottes, viande, dessert, vin.

— 19 h. à 19 h. 30 : Potage, pommes de terre frites, betteraves, dessert, vin.

DOSAGE. — Le dosage a été effectué suivant notre technique habituelle. Sur chaque échantillon, on a fait le dosage minéral, conjugué et total. Les résultats sont rassemblés dans le tableau N° 4, et expliqués par la courbe N° 7.

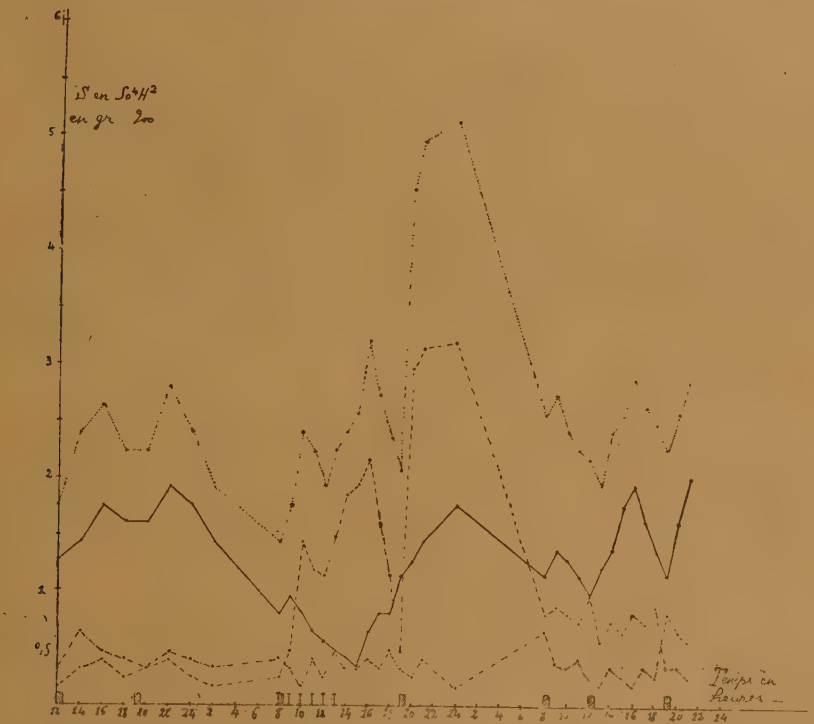


FIG. 6

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Sur les résultats généraux des dosages, nous ferons les observations suivantes. Naturellement, nous assistons ici à une élimination élevée en S complexe ; mais si l'élimination de S total subit les variations habituelles des repas, nettement marquées par des sommets, c'est dans la valeur relative des diverses formes du soufre que nous trouvons des différences capitales.

Avant la médication, le soufre complexe oscille comme il se doit entre 0,2 et 0,4 gr. 0/00. Or, *dès le début* de la médication l'élimination monte en deux heures à 1,3 0/00. Ceci est bien conforme aux règles médicales de la thérapeutique sulfamidée : il faut pour observer l'effet thérapeutique que l'organisme atteigne un certain état de saturation. Une dose trop faible est sans effet. C'est que la réaction de l'organisme sain est immédiate : l'élimination se manifeste d'emblée, dès le début de la médication.

On voit par deux fois l'élimination remonter brusquement après les repas. Il semble donc que l'activité digestive facilite l'élimination du produit ; mais tandis que le S complexe représente ici la majorité de l'élimination soufrée, le S minéral et le S sulfo-conjugué *ne s'écartent pas de la normale.*

Certains auteurs admettent que les sulfamides agissent *in vivo* sous une forme hydroxylaminée très active mais instable, donc inutilisable directement.

Cette interprétation, quelque ingénieuse qu'elle soit, demanderait pour être admise à être étayée sur une solide expérimentation. Quoiqu'il en soit de cette interprétation, il nous est possible d'affirmer que *les sulfamides ne sont pas minéralisées d'une manière massive :* les dosages de ces corps dans le liquide céphalorachidien, le sang, les urines, montrent que l'on retrouve 60 à 80 pour cent du produit.

Que deviennent les 40 ou 20 pour cent restants ? Après la période des premières 24 heures qui suivent la médication et où la grosse majorité de la sulfamide est évacuée, les choses ne rentrent pas de suite dans l'ordre : pendant encore 12 heures le soufre complexe reste encore le triple de la dose normale ; ce n'est qu'au

bout de ce délai, donc 30 heures après la médication que S complexe redevient normal. Nous ignorons sous quelle forme le médicament s'élimine ensuite : notre observation peut inspirer de nouvelles recherches sur *la nature* du complexe éliminé dans ce laps de temps.

Nos mesures ont mis en évidence un fait très important ; c'est la poussée d'élimination qui suit les repas. Du point de vue statistique, plusieurs chercheurs ont été surpris de l'irrégularité de l'évacuation d'un sujet à l'autre et pour le même sujet, d'un jour à l'autre. Avant de conclure, il faudrait des expériences sur l'élimination chez le sujet sain soumis à la diète hydrique un jour après la médication — de façon à éviter la poussée d'élimination des repas — mais il nous semble qu'on ne doit pas méconnaître ce fait nouveau et encore inexplicable qui se traduit sur notre graphique par un minimum situé le jour de la médication entre 16 et 19 heures avec des variations de titre en S complexe qui passent de 2,8 à 0,5 gr. 0/00, puis de 0,5 à 3,2 gr. 0/00, c'est-à-dire de *7 fois à 2 fois, puis à 10 fois* la dose normale, en 5 heures.

On ne peut comprendre ce phénomène, qui n'intéresse nullement l'élimination de S minéral et de S sulfo-conjugué, qu'en l'attribuant *à une élimination par entraînement* sans qu'un mécanisme chimique soit pour le moment bien apparent.

La question peut se poser du point de vue thérapeutique de savoir s'il y aurait lieu de prescrire la diète hydrique ou lactée durant les premières heures de la médication pour permettre la saturation plus rapide de l'organisme et l'obtention de l'effet antimicrobien cherché ?

SIXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

POURCENTAGE DE SOUFRE ELIMINE

Pour avoir une idée complète de l'élimination soufrée, il aurait été bon de mesurer la quantité d'urine émise chaque fois. Pour ne pas exagérer le travail de prélèvement, nous n'avons fait l'opération qu'une fois afin d'établir ce que nous pouvons appler *le rythme de notre secrétion urinaire personnelle*. On sait en effet que ce rythme diffère nettement d'une personne à l'autre : pour certains, les mictions sont plus abondantes après les repas ; pour d'autres durant l'exercice corporel ; pour d'autres durant la nuit.

Le petit dessin à la partie supérieure du graphique illustre nos mesures de volume d'urine secrétée d'heure en heure et exprimées en cc. Nous observons deux maxima d'émission environ 5 heures après les repas. Les pointes mises à part, la secrétion est à peu près continue au rythme d'environ 40 cm3 à l'heure ce qui fait au total environ un litre par jour.

Pour calculer la quantité de soufre total éliminée après les médications, nous avons retranché de chaque maximum la concentration correspondante prise dans la journée qui précède, heure par heure.

Par exemple, sur la courbe de S minéral dans la cas de l'hyposulfite, nous avons trouvé à 19 heures : 2,95 0/00; nous retranchons la valeur trouvée la veille soit 1,45 0/00, nous obtenons le *surcroît d'élimination* dû au médicament, soit 1,5 gr. 0/00. Dans le même temps, c'est-à-dire de 15 heures à 19 heures, le volume secrété a été de 35 cc.; le soufre éliminé par surcroît est donc de 53 mgr. (Rectangle de hachures fines du graphique).

Pour distinguer clairement le rythme de l'élimination (en gr. pour mille) du rythme de la miction (en cc. à l'heure) nous avons reproduit sur le graphique la courbe de S minéral pour l'hyposulfite (grandes hachures); celle de S sulfo-conjugué du Thiocol (2 courbes hachures moyennes); celle de S complexe de la Thiozamide (courbe en traits interrompus).

Ce sont des courbes en cloche : la courbe de l'hyposulfite est typique avec une montée rapide suivie d'une descente plus lente.

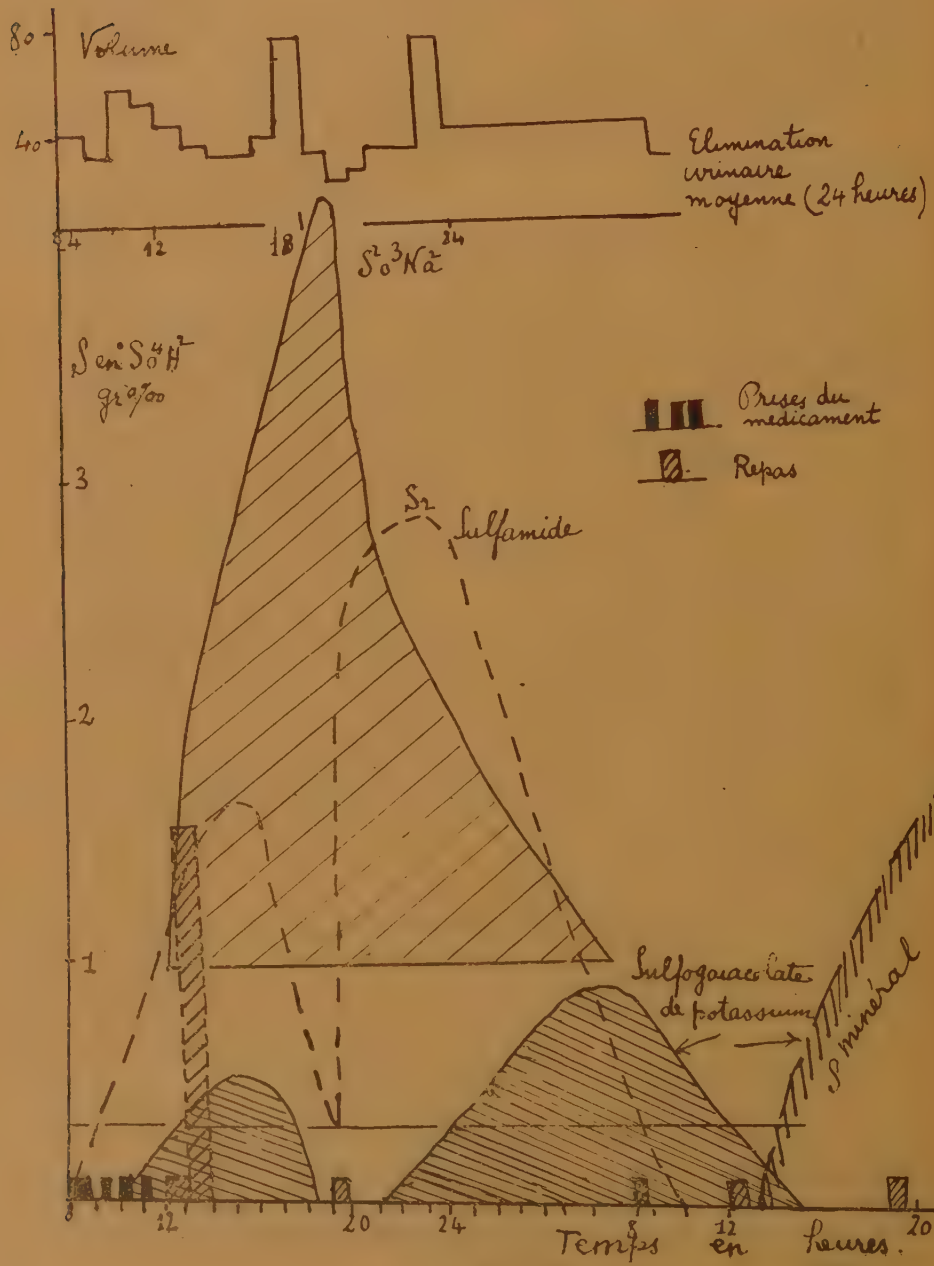


FIG. 7

Le rythme de l'élimination — avec pour deux médicaments la reprise consécutive à un repas — est exprimé d'une manière très parlante par ces tracés.

Combinée avec le tracé du rythme de miction, il est possible de calculer *heure par heure* la quantité de soufre éliminée et sous la forme intéressante qui est en rapport avec la nature du médicament choisi. Voici par comparaison le chiffre trouvé fixant le surcroît d'élimination que nous attribuons au médicament en 24 heures :

Tableau 7

MÉDICAMENT	MASSE MOLÉC.	S %	PRISE EN GR.	S CONTENU	Sen SO_4H_2	S ÉLIMINÉ EN 24 H.
Thiosulfate	248	25,8	3	0,774	2,376	40 %
Thiocol	242	13,2	6	0,792	2,425	18 %
Thiazomide	255	25,1	3	0,751	2,299	67 %

Que deviennent les 80 ou les 33% restants encore dans l'organisme ? Il est clair qu'ils sont éliminés plus lentement et sans doute sous forme plus oxydée : qu'il nous suffise de signaler le cas du thiocol pour lequel, 24 heures après la médication quand S sulfoconjugué et S complexe paraissent être rentrés dans l'ordre, survient un énorme surcroît de S minéral (graphique) que nos observations arrêtées au bout de 60 heures (37 prélèvements, 108 dosages) n'ont pas permis d'observer. L'expérience serait à reprendre sur un délai de plusieurs jours.

Il en est de même pour la Thiazomide : M. Gournay, Mlles Molitor et Alline (loc. cit. p. 250) ont observé par des dosages statistiques portant sur des échantillons d'urine de plusieurs heures que l'on ne retrouve pas la totalité de la thiazomide absorbée : ils se posent la question : « Que deviennent les 20% ou 40% restants ? » Nous inclinons à penser que quelle que soit la facile évacuation du médicament, quelle que soit la faible transformation que lui impose l'organisme (car on suppose que son action antimicrobienne serait due peut-être à une forme hydroxylaminée), on peut bien admettre qu'une bonne partie soit les 20% à 40 % manquants sont transformés et éliminés lentement sous forme de S minéral et de S sulfoconjugué.

Nos expériences ne sont pas assez prolongées; et on peut même craindre que notre microméthode, si délicate soit-elle, ne puisse pas déceler un surcroît de S minéral réparti sur plusieurs jours ? Nos mesures permettent cependant d'affirmer que le passage de la thiazomide dans l'organisme se traduit par une élimination massive de *S complexe* (le médicament lui-même ou ses

produits immédiats de conjugaison) mais *aucune oxydation massive* donnant S minéral n'apparaît dans le même temps. Ce que les dosages statistiques ne permettent pas de retrouver (et ce peut être une part importante du médicament) doit selon toute vraisemblance être éliminé lentement soit à l'état du médicament lui-même ou peu transformé (lois générales de raccordements des courbes en cloche (loc. cit. p. 142) soit à l'état de S oxydé. Nous ne pouvons avoir maintenant d'opinion nette sur ce point, la durée de nos expériences étant encore insuffisante.

Quoi qu'il en soit des projets que l'on peut faire à la suite de nos mesures, elles permettent de comprendre les irrégularités de leur élimination, soit d'un individu à l'autre, soit sur le même individu : les auteurs précités écrivent en effet : un point important à remarquer est « la grande variabilité des taux de concentration chez différents sujets ayant absorbé la même dose et variation de ces mêmes chiffres chez le même sujet lors de deux expérimentations consécutives ».

— S'il est vrai, comme nous le croyons, que les repas jouent un grand rôle dans l'élimination soufrée dans ce que nous avons appelé « l'effet d'entraînement ». on comprend que si le dosage statistique portant sur l'émission d'une partie de la journée *englobe ou non* l'un des maxima du graphique 7 les résultats puissent être tout à fait désordonnés.

Il serait donc bon pour l'étude des sulfamides et pour suivre leur transformation de tenir un compte exact des maxima d'éliminations dus aux repas.

Dans un autre ordre d'idées la question pourrait se poser du point de vue thérapeutique de savoir s'il serait opportun, tout au moins au début de la médication et pour atteindre plus vite « la saturation » nécessaire à l'obtention de l'effet antimicrobien, d'imposer aux patients quelques heures ou quelques jours de diète lactée ou hydrique; la question ne se pose pas pour les maladies aiguës ou fébriles comme les pneumonies, les septicémies elle peut se poser pour les maladies microbiennes qui s'accommodent de la vie normale comme la blennoragie, etc...

CHAPITRE II

CONSIDERATIONS GENERALES ET CONCLUSIONS

Nous avons mis en jeu la méthode de dosage par microméthode néphélémétrique étudiée au laboratoire par Saif et Fakhry et basée sur le principe suivant : la cellule photoélectrique et son appareillage sont réduits au rôle d'appareil de zéro. Le dosage est basé sur la dilution de la suspension opalescente d'après la règle suivante : *l'augmentation de volume* Δv *est proportionnelle à l'augmentation de la concentration en particules précipitées.*

En discutant les techniques de destruction du soufre complexe tirées de la littérature et des travaux de laboratoire, nous avons mis au point et employé une minéralisation basée sur des oxydations successives par le permanganate cristallisé ou en solution concentrée, l'acide azotique, l'eau oxygénée. Nous pensons avoir ainsi employé une méthode de minéralisation plus apte à détruire les complexes soufrés que celle de Frezenius et Babo au chlorate de potasse et HCl concentré.

La présente microméthode de dosage du soufre se présente donc comme une méthode de choix pour suivre l'élimination urinaire du soufre sous ses trois formes classiques, du soufre minéral, du soufre sulfoconjugué et du soufre complexe. C'est une microméthode car nous travaillons sur des doses qui vont de 40 à *110 microgrammes* ; c'est aussi une technique de microobservation car en faisant des prélèvements d'urine toutes les heures pendant deux jours et demi (sauf durant une partie de la nuit) il nous est possible de suivre avec beaucoup de finesse un processus d'élimination même compliqué.

La précision de la mesure est assez bonne : l'erreur que nous commettons est de l'ordre de 2 %.

Nous l'avons appliquée sur nous-mêmes faute de disposer de malade subissant une médication soufrée au moment où nous avions la méthode bien en main, ou acceptant le petit ennui de faire une miction toutes les heures.

Nous avons étudié l'élimination soufrée consécutive à l'absorption par l'homme sain de :

— *l'hyposulfite de sodium* comme médicament à S minéral (avec une part de S complexe)

— *le thiocol* (sulfogaiacolate de potassium) comme se rapprochant le plus de la forme du soufre sulfoconjugué.

— *la thiazomide* comme type de médicament à S entièrement complexe.

Dans une période préléminaire et afin d'apprendre à bien travailler, nous avons fait deux séries de dosages pendant la vie normale pour contrôler le fait déjà observé par ailleurs de la poussée d'élimination consécutive aux repas. C'est bien ce que nous avons observé. Les variations d'une période à l'autre de l'hiver (mars-avril) sont faibles et nous pensons pouvoir tirer des conséquences numériques en retranchant d'un stade d'élimination extraordinaire, l'élimination normale durant la journée qui précède.

Nous préconisons même cette manière de faire dans l'extension de notre méthode à des cas pathologiques.

Cette série de recherches préliminaires a comporté deux fois 60 dosages.

Les graphiques que nous avons publiés aux pages 43, 52 et 65 du présent travail ont comporté respectivement 111, 108 et 111 mesures. Au total, nous avons fait 450 dosages et ce nombre pourrait être aisément quadruplé dans des conditions expérimentales meilleures que celles où nous étions placés.

a) De nos mesures nous tirons les résultats généraux suivants : à l'absorption du Thiosulfate succède une très ample élimination sous forme de S minéral, avec une accentuation nette du S complexe. Nous ne pouvons dire s'il faut l'attribuer au S complexe de l'hyposulfite incomplètement brûlé ou au soufre complexe augmenté « par entraînement ».

b) à l'absorption du Thiocol succède une première phase d'élimination de S neutre et surtout de S sulfoconjugué que nous considérons comme une première « période de surprise » de l'organisme à laquelle paraît devoir succéder une forte élimination de S minéral du médicament brûlé dans l'organisme pendant les jours qui suivent la médication.

c) à l'absorption de la Thiazomide succède une énorme élimination de S complexe : 10 fois la concentration normale, ce qui corrobore ce que l'on sait par ailleurs que les sulfamides en général sont éliminés soit en nature, soit dans une forme peu modifiée où tout le soufre est encore à l'état complexe.

L'élimination de l'hyposulfite et du thiocol débute quelques heures après le début de la médication. Celle de la thiazomide commence d'emblée, dès la médication : ceci explique la nécessité reconnue au point de vue thérapeutique de la dose un peu

forcée du début, comme dose de démarrage et pour atteindre plus vite le seul d'action antimicrobienne.

Les médications que nous avons adoptées sont à doses assez fortes dans le temps minimum possible d'absorption. C'est ainsi que nous avons absorbé de 8 heures à 13 heures en général :

Tableau 8

MÉDICAMENT	PRISE EN GR.	S'ÉLIMINE EN 24 HEURES
Thiosulfate	3	40 %
Thiocol	6	18 %
Thiazomide	3	67 %

Les trois traitements ont été espacés de 15 jours afin de permettre l'élimination à peu près complète du médicament :

Le thiosulfate du 14 au 16 mars ; le thiocol du 31 mars au 2 avril; la thiazomide du 14 au 16 avril.

Dans la septième partie, nous avons évalué la quantité de soufre rejetée de l'organisme et due selon toute vraisemblance au médicament absorbé. Deux faits généraux ressortent de nos mesures : d'abord la persistance des pointes d'élimination consécutives aux repas, même quand le surcroît de soufre du médicament est 5 ou 10 fois la dose normale; en outre, pour deux médicaments sur trois, apparaît l'importance du repas qui « par entraînement » déclenche une poussée d'élimination soufrée dans la forme caractéristique du médicament (S sulfoconjugué pour le thiocol ; S complexe pour la thiazomide) *sans que les autres formes qui dépendent du métabolisme normal du soufre paraissent grandement modifiées.*

Quelque soit l'intérêt de l'élimination d'un médicament par l'organisme sain — et l'on sent bien que c'est par là qu'il est raisonnable de commencer — le problème du métabolisme soufré étudié en détail par notre microméthode doublée de la microobservation horaire doit présenter un intérêt très vif qu'il s'agisse du métabolisme soufré normal, du métabolisme soufré pathologique et enfin des éliminations des médicaments soufrés dans l'état pathologique.

Le problème est vaste, cependant la preuve est faite que la méthode de dosage néphélémétrique par dilution est assez précise et assez sensible pour permettre de suivre dans le détail l'élimination soufrée qui, par les perturbations apportées par le soufre alimentaire, a toujours paru être l'un des plus ingrats problèmes de la chimie biologique moderne.

Vu :

Clermont-Ferrand, le 10 Juin 1942.

Le Président du Jury,

Ch. LAPP.

Vu et Approuvé :

Clermont-Ferrand, le 10 Juin 1942.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

A. SARTORY.

Vu et Permis d'Imprimer :

Clermont-Ferrand, le 12 Juin 1942.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. DANJON.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Saïf. — Thèse Pharmacie, Clermont, 1940.
(2) Fakry. — Thèse Pharmacie, Clermont, 1941.
(3) Obermer et Milton. — *Bull. Soc. Chim. Bio.*, t. XIV, 1932, p. 1441.
(4) Boutaric. — Thèse Saïf, p. 68.
(5) Cheneveau et Audubert. — Voir Canals et Hostala. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1933, t. XV, p. 1536.
(6) Bertrand Silberstein. — *Bull. Soc. Chim.*, 1936, p. 625.
(7) Derrien et Fontes. — *Chimie Biologique Médicale*, p. 271-274. Baillère et Fils, éditeur, Paris.
(8) Birk zeits. — F. Angeau. Chim., 1928, p. 751.
(9) M. O. Hockl. — *Chem. Ztg.*, 1928, p. 933.
(10) *Journal de pharmacie et de chimie*, 1940-41, tome 1, n° 1.
(11) H. Waelsch et G. Klepter. Hoppe-Seyler's. *Z. physiol. Chemie*, 1932, 211, p. 47-56.
(12) Lesure et A. Thomas. — *J. pharmacie et chemie*, 1933, 17, n° 3, p. 114-229, 1er Février.
(13) M. C. E. Carbson. — *Svensk parmaceutisk Tidscriff*, 1914, p. 65.
(14) M. H. Cordebard. — L'oxydation chromique en analyse quantitative. Thèse Pharmacie sup., Nancy, 1941.
(15) *Melnikor anale chimie analytique*, 1936, p. 192.
(16) Loeper et L. Bory.
(17) Durel. — *Thérapeutique sulfamidée*. Baillère et Fils, éditeur, Paris.
(18) Gourney et Mlle Militon et Alline. — *Bull. de Pharm.*, 47, 1940, p. 240.
(19) Marschall. Voir Servantie et Demange. — *Journal de pharmacie et chim.*, 30, 1939, p. 162.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos 5

Introduction 7

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Méthode néphélémétrique 9

CHAPITRE II

Résumés travaux Saïf, Fakry 11

CHAPITRE III

Conditions actuelles, détail de l'opération, précision des mesures. 19

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Le soufre en général et son élimination 21

CHAPITRE II

Soufre dans l'alimentation 25

CHAPITRE III

Soufre minéral et soufre sulfo-conjugué 29

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Le S ionisable et complexe de l'hyposulfite 35

CHAPITRE II

Applications médicales de l'hyposulfite 37

CHAPITRE III

Absorption 39

CHAPITRE IV

Dosage. Tableau 41

CHAPITRE V

Résultats 43

QUATRIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Le sulfogaiacolate de potassium : formule, préparation, propriétés, usages 47

CHAPITRE II

Absorption. Dosage 49

CHAPITRE III

Résultat : Tableau 51

Graphique 52

Discussion 53

CINQUIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Les sulfamides en médecine 55

Application des sulfamides 57

CHAPITRE II

Etude physiologique chez l'homme de l'aminobenzène-sulfamide-thiazol 60

CHAPITRE III

Absorption. Dosage 63

Résultat : Tableau 64

Graphique 65

CHAPITRE IV

Discussion 66

SIXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Pourcentage de soufre éliminé 69

CHAPITRE II

Considérations générales et conclusion 73

Index bibliographique 77